

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ  
ЦЕНТР ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА» ДЕПАРТАМЕНТА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

*На правах рукописи*

**КОЛЬЦОВА**

**Екатерина Николаевна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ  
И ТАРГЕТНЫМИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Специальность 3.1.27 — Ревматология  
3.1.18 — Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор Г.В. Лукина

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор Е.В. Жилев

Москва — 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Применение таргетных препаратов в лечении ревматоидного артрита .....	14
1.2. Нежелательные явления, связанные с применением различных таргетных препаратов .....	16
1.2.1. Общая характеристика инфекционных нежелательных явлений при применении таргетных базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом .....	19
1.2.2. Различия между препаратами по влиянию на риск инфекционных нежелательных явлений .....	22
1.2.3. Оппортунистические инфекции и туберкулез .....	24
1.2.4. Реакции гиперчувствительности .....	25
1.2.5. Развитие онкологических заболеваний .....	27
1.2.6. Сердечно-сосудистые заболевания .....	27
1.2.7. Редкие и специфические для отдельных препаратов нежелательные явления .....	29
1.3. Предикторы нежелательных явлений при лечении таргетными базисными противовоспалительными препаратами .....	30
1.3.1. Общие предикторы нежелательных явлений .....	30
1.3.2. Предикторы инфекционных нежелательных явлений .....	31

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Критерии включения в исследование.....	35
2.2. Критерии невключения в исследование.....	35
2.3. Методы обследования.....	36
2.4. Обработка данных.....	39
2.5. Статистический анализ.....	40
2.6. Клиническая характеристика пациентов.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
3.1. Характеристика эпизодов лечения.....	44
3.2. Наблюдавшиеся нежелательные явления .....	46
3.3. Выявление предикторов возникновения инфекционных нежелательных явлений.....	55
3.3.1. Описание инфекционных осложнений.....	55
3.3.2. Предикторы возникновения инфекционных нежелательных явлений... ..	57
3.4. Выявление предикторов возникновения серьезных нежелательных явлений .....	60
3.4.1. Описание наблюдавшихся серьезных нежелательных явлений.....	60
3.4.2. Выявление факторов, ассоциирующихся с риском серьезных нежелательных явлений по данным однофакторного анализа ...	62
3.4.3. Выявление взаимонезависимых достоверных предикторов риска серьезных нежелательных явлений.....	63
3.5. Прогнозирование прекращения лечения вследствие нежелательного явления.....	65

3.5.1. Описание нежелательных явлений, вызвавших прекращение лечения .....	65
3.5.2. Факторы, ассоциирующиеся с прекращением лечения из-за нежелательных явлений по данным однофакторного анализа .....	67
3.5.3. Взаимонезависимые достоверные предикторы.....	69
3.6. Клинический анализ случаев серьезных инфекционных осложнений.....	71
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	80
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), а в ряде случаев — с характерными внесуставными поражениями. Распространенность РА составляет 0,5–2% всего населения земного шара, страдают все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста, пик начала заболевания — 30–55 лет. Женщины заболевают в 3 раза чаще в сравнении с мужчинами.

РА представляет собой социально значимое заболевание, поскольку при несвоевременном лечении в течение 2 лет происходит снижение работоспособности и качества жизни [18]. До 40% пациентов становятся нетрудоспособными в течение 5 лет с момента постановки диагноза, и около 30% больных становятся полностью нетрудоспособными в течение первых 10 лет РА [71]. У пациентов с тяжелым РА продолжительность жизни уменьшается на 10–15 лет [11] ввиду высокой частоты кардиоваскулярной патологии, серьезных инфекций и осложнений иммуновоспалительного процесса (амилоидоз, васкулит и др.). Целью лечения РА является достижение ремиссии и/или низкой активности заболевания. Основными средствами лечения являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Метотрексат является «золотым стандартом» лечения РА. Также для лечения РА применяются другие БПВП: лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин. Эффективность БПВП составляет около 60% пациентов [4]. При недостаточной эффективности БПВП рекомендовано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических препаратов. К настоящему времени для лечения РА в Российской Федерации зарегистрировано 11 ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, олокизумаб и абатацепт) и 3 таргетных синтетических

препарата (тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб) [121]. Препараты различаются между собой по механизмам действия и особенностям фармакокинетики. Данная терапия позволяет значительно улучшить результаты лечения РА, однако их применение сопряжено с риском развития нежелательных явлений (НЯ). По своей эффективности данные препараты сопоставимы, и в настоящее время пока не получено данных о более высоком клиническом эффекте какого-либо из них [128]. Определение предикторов возникновения НЯ позволит своевременно предотвратить возникновение НЯ/СНЯ и улучшить результаты лечения таргетными препаратами больных РА.

### **Степень разработанности темы исследования**

С момента начала использования ГИБП помимо оценки эффективности большое внимание уделяется их безопасности. В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество данных по изучению безопасности применения ГИБП. В России развитие биологической терапии ревматических заболеваний началось в 1996 г. в лаборатории клинической фармакологии Института Ревматологии РАМН Я.А. Сигидиным и Г.В. Лукиной. Ими впервые в мировой практике с успехом были применены антитела к интерферону- $\gamma$ , фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) для РА и псориатического артрита [5]. В зарубежной практике работы *J.-E. Gottenberg, C.E. Lampropoulos, T.L. Michaud, J.A. Singh, A. Souto* явились основополагающими для изучения безопасности генно-инженерной биологической терапии. Обеспечение безопасности применения этих препаратов представляет собой актуальную и практически значимую задачу. Мало исследований, которые одновременно сравнивают переносимость нескольких препаратов. По данным имеющихся работ отмечены факторы, ассоциированные с риском развития серьезных инфекционных заболеваний, однако не было проведено ни одного исследования, где анализировались факторы, которые повышают риск отмены терапии ГИБП [23, 26, 55, 65, 102, 108, 111, 132]. Выявление групп пациентов, у которых можно предполагать наилучшую эффективность и/или

безопасность определенных препаратов, и составляет решение задачи индивидуализации терапии. По данным многочисленных исследований, применение ГИБП увеличивает риск развития бактериальных и вирусных инфекций [96, 97, 114, 120, 132]. Выявление предикторов развития различных НЯ позволит оценить риски их возникновения и возможность предотвращения. Эти задачи не могут решаться в полном объеме в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ), поскольку последние, как правило, включают четко отобранные популяции пациентов (обычно далекие от популяций в реальной клинической практики), оценивают эффективность 1–2 препаратов и предполагают наличие заранее сформулированной гипотезы. В настоящее время для решения такой проблемы наиболее приемлемы наблюдательные исследования и данные регистров.

Таким образом, изучение структуры НЯ, ассоциированных с применением различных ГИБП, а также определение предикторов возникновения НЯ позволит своевременно предотвратить их возникновение и улучшить результаты лечения ГИБП и таргетными синтетическими БПВП (тсБПВП) больных РА.

### **Цель исследования**

Выявить прогностические факторы возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении больных с ревматоидным артритом генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами в условиях реальной клинической практики.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту развития различных видов нежелательных явлений у больных ревматоидным артритом, получающих лечение генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами.

2. Оценить взаимосвязь развития различных нежелательных явлений с используемыми генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами у больных ревматоидным артритом.

3. Выявить предикторы развития инфекционных нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов при ревматоидном артрите.

4. Выявить предикторы развития серьезных нежелательных явлений при лечении генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами ревматоидного артрита.

5. Проанализировать причины прекращения лечения генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами при ревматоидном артрите с учетом нежелательных явлений.

### **Научная новизна**

Впервые в условиях реальной клинической практики проведена комплексная оценка НЯ, которые возникают у больных РА, получающих весь спектр доступных в России генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов. На основании проведенного исследования частота НЯ составила 37,46 на 100 пациенто-лет при использовании данных препаратов у пациентов с РА.

Выявлены независимые предикторы развития инфекционных и серьезных НЯ (СНЯ) при лечении генно-инженерными биологическими или таргетными синтетическими препаратами больных РА. Факторами риска развития инфекционных НЯ явились увеличение дозы метотрексата и глюкокортикоидов (ГК), увеличение возраста пациента, наличие ревматоидных узелков, факт курения и год включения в наблюдение. Предикторами развития СНЯ отмечены увеличение дозы ГК и курение. Впервые в России установлены предикторы отмены генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов ввиду развития НЯ, к которым относятся наличие ревматоидных узелков, уменьшение дозы



метотрексата и увеличение дозы ГК. Применение инфликсимаба и цертолизумаба пэгола ассоциировалось с увеличением риска отмены терапии ввиду НЯ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные позволяют описать структуру и частоту наблюдаемых в реальной клинической практике НЯ на фоне ГИБП и тсБПВП, а также их предикторы. Наиболее частыми наблюдаемыми НЯ в изучаемой когорте больных были болезни органов дыхания (32%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (12,7%), органов пищеварения (10%). Отмечено, что изменение дозы ГК и дозы метотрексата, возраст пациента являются независимыми факторами риска развития НЯ. Наличие ревматоидных узелков также является фактором отмены ГИБП и тсБПВП ввиду развития НЯ. Риск развития инфекционных НЯ, а также отмена ГИБП препарата ввиду НЯ также зависят и от принимаемого препарата. Выявлено, что наибольшим риском развития инфекционных осложнений обладали ритуксимаб и адалимумаб. Наибольшая корреляция с риском отмены по НЯ отмечена у инфликсимаба и цертолизумаба пэгола. Выявленные предикторы позволяют обсуждать возможность персонализированного подхода к выбору ГИБП и таргетных синтетических препаратов в группах повышенного риска.

### **Методология и методы исследования**

Наблюдательное (обсервационное) исследование проведено на базе ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»). Объектом наблюдения явился 661 пациент с достоверно установленным диагнозом РА, получающий лечение ГИБП и тсБПВП. Предмет исследования — анализ НЯ на фоне лечения данными препаратами, а также выявление возможных факторов, влияющих на развитие НЯ.

Все пациенты осматривались на очном приеме врачом-ревматологом до назначения терапии и затем каждые 3–6 мес. На каждом визите проводилась оценка клинического статуса, лабораторной активности заболевания, переносимости терапии, осуществлялся сбор данных о медицински значимых событиях. Рентгенография кистей и стоп проводилась 1 раз в 12 мес. Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, 1989–2013).

Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики (GCP), отражен в протоколе, одобренном независимым этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол №8/2018 от 04.12.2018).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Частота нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом составила 37,46 на 100 пациенто-лет. Наиболее частыми наблюдаемыми нежелательными явлениями были болезни органов дыхания (32%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (12,7%), органов пищеварения (10%).

2. Предикторами инфекционных нежелательных явлений у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические и таргетные синтетические препараты, являются увеличение дозы метотрексата и глюкокортикоидов, наличие ревматоидных узлов, курение, а также увеличение возраста пациента.

3. Предикторами серьезных нежелательных явлений являются курение и увеличение дозы глюкокортикоидов.

4. Предикторами отмены ГИБП и тсБПВП из-за развития нежелательных явлений стали: наличие ревматоидных узелков, повышение дозы

глюкокортикоидов, уменьшение дозы метотрексата, применение инфликсимаба и цертолизумаба пэгола.

5. Риск инфекционных нежелательных явлений повышается при лечении ритуксимабом и адалимумабом. Применение инфликсимаба и цертолизумаба пэгола ассоциировано с увеличением риска отмены терапии ввиду нежелательных явлений.

6. На основании полученных данных разработана формула, позволяющая рассчитывать вероятный риск возникновения нежелательного явления, приводящего к отмене генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов.

### **Степень достоверности результатов работы**

Достоверность результатов диссертационного исследования основывается на изучении достаточного количества клинического материала — анализ 661 пациента с РА, глубоком анализе полученного материала. Исследование выполнено с использованием стандартных методик современной медицинской статистики. Сформулированные по итогам научного исследования выводы и практические рекомендации аргументированы и основаны на результатах проведенного исследования.

### **Апробация работы**

Первичная экспертиза диссертации проведена на проблемно-плановой комиссии по специальности «Внутренние болезни» ГБУЗ «МКНЦ им А.С. Логинова» 28 октября 2021 г., г. Москва, протокол заседания №1.

Материалы работы были доложены и обсуждены на медицинских конференциях: Дни иммунологии в Сибири (Новосибирск, 2015 г.), Азиатско-тихоокеанский ревматологический конгресс APLAR 2015 (Ченнай, 2015 г.), XIII ежегодная научно-практическая конференция «Проблемы современной

ревматологии» (Москва, 2016 г.), Ассамблея «Здоровье столицы – 2016» (Москва, 2016 г.), Азиатско-тихоокеанский ревматологический конгресс APLAR 2017 (Дубай, 2017 г.), Ассамблея «Здоровье столицы – 2017» (Москва, 2017 г.), XV ежегодная научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2018 г.), Азиатско-тихоокеанский ревматологический конгресс APLAR 2018 (Гаосюн, 2018 г.), Московско-Токийский международный медицинский форум (Токио, 2018 г.), XVI научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2019 г.), Объединенный иммунологический форум – 2019 (Новосибирск, 2019 г.), Научно-практическая конференция «Нестеровские чтения – 2020» (Москва, 2020 г.), Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2020 г.), Азиатско-тихоокеанский ревматологический конгресс APLAR-virtual 2020.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведен анализ литературы, посвященной проблеме диссертационного исследования. Совместно с научным руководителем в соответствии с целью работы определены задачи исследования. Самостоятельно автором проведены осмотры пациентов, сбор клинико-лабораторных данных, заполнена электронная база данных, статистическая обработка данных с последующим анализом полученной информации. По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты данного исследования внедрены в работу комиссии по контролю за применением ГИБП и тсБПВП в г. Москве, а также при выборе

лечения больных РА в клинической практике ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» и Московского городского ревматологического центра.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Последний включает 139 литературных источников, в том числе 6 отечественных и 133 иностранных. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами, 1 рисунком, 3 клиническими примерами.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, из которых 6 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 9 — в журналах, индексируемых в Web of Science/SCOPUS.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Применение таргетных препаратов в лечении ревматоидного артрита

Идея антицитокиновой терапии аутоиммунных заболеваний, включая РА, впервые была высказана С.В. Скурковичем, который в 1974 г. теоретически обосновал использование антител к интерферону- $\alpha$  для лечения аутоиммунных заболеваний и впервые применил соответствующий препарат в терапии РА. Это революционное направление в ревматологии в то время не было должным образом оценено.

Антицитокиновая терапия для лечения РА начала разрабатываться только в 1990-х годах. Первыми биологическими препаратами для лечения РА были ингибиторы ФНО- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), роль которого в развитии клинических проявлений РА к тому времени не вызвала сомнений. Идея С.В. Скурковича о целесообразности блокирования цитокинов в терапевтических целях получила свое подтверждение спустя 20 лет [6].

Моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  стали одним из главных инструментов биологической терапии РА на тот момент. Первыми препаратами, разрешенными для лечения РА в 1998–1999 гг., были этанерцепт и инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, которое на 25% состоит из мышинового белка. Препарат этанерцепт является блокатором растворимого рецептора ФНО- $\alpha$ . В дальнейшем были созданы гуманизированные (состоящие из человеческого белка более чем на 90%) и полностью человеческие моноклональные антитела [6].

Применение иФНО- $\alpha$ , в первую очередь при РА, имело большой успех. В настоящее время зарегистрировано 5 иФНО- $\alpha$ : этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол — гуманизированные пегилированные моноклональные антитела и человеческие моноклональные антитела адалимумаб и голимумаб.

При оценке клинического эффекта у пациентов с недостаточным ответом на ранее проводимую терапию стандартными БПВП, на фоне терапии иФНО- $\alpha$  удавалось достигать минимально значимого клинического ответа (соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов – ACR 20) у 67,7% и целевой активности заболевания (низкой активности или ремиссии) — у 16% пациентов [11, 33].

Тем не менее часть пациентов с РА не достигала целевой активности заболевания. Это послужило стимулом для дальнейших поисков в разработке новых препаратов, в результате которых были созданы и внедрены в клиническую практику новые ГИБП, направленные на другие мишени: моноклональные антитела к поверхностному антигену В-лимфоцитов CD20 — ритуксимаб (данный препарат ранее был зарегистрирован для лечения лимфопролиферативных заболеваний), синтетический рекомбинантный белок, блокирующий межклеточное взаимодействие (между Т- и В-лимфоцитами) — абатацепт и гуманизированные моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6 (ИЛ-6) – тоцилизумаб [9, 73, 137]. Последний класс ГИБП в настоящее время продолжает пополняться. Недавно зарегистрированы человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 — сарилумаб и левилимаб и гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулин (Ig)G4 к самому ИЛ-6 — олокизумаб, еще несколько препаратов находится в завершающих стадиях клинических испытаний.

Новый этап развития таргетной терапии РА ознаменовался внедрением в клиническую практику ингибиторов JAK-киназ, низкомолекулярных синтетических препаратов, блокирующих внутриклеточную передачу целого ряда провоспалительных цитокинов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 3 препарата этого класса (тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб). В рамках РКИ эти новые таргетные средства продемонстрировали эффективность при РА, не уступающую таковой ГИБП [26, 74, 112]. Однако данные реальной клинической практики в настоящее время доступны лишь для тофацитиниба.

Таким образом, в настоящее время в лечении РА используется 14 тсБПВП — 11 биологических и 3 низкомолекулярных, из которых у 9 имеется значительный опыт применения в реальной клинической практике.

Однако данные по безопасности препаратов, как правило, накапливаются в течение длительного времени, и наиболее важным источником информации в этом отношении оказываются исследования реальной клинической практики. Такие исследования позволяют собирать информацию о НЯ на протяжении продолжительного периода времени у обширных популяций больных.

Определение профилей безопасности и предикторов НЯ является одним из ключевых факторов, определяющих выбор препарата у каждого конкретного пациента, а также формирования плана мероприятий, направленных на своевременную диагностику и профилактику НЯ при использовании любых лекарственных средств.

Таким образом, анализ данных о безопасности таргетных препаратов, используемых для лечения РА как в настоящее время, так и в будущем, — важная и актуальная задача, решение которой необходимо для эффективного лечения таких пациентов.

## **1.2. Нежелательные явления, связанные с применением различных таргетных препаратов**

Среди наиболее значимых осложнений при применении таргетных средств рассматриваются:

- инфекционные (поскольку все обсуждаемые препараты по механизму своего действия являются иммуносупрессорами);
- аллергические реакции и реакции гиперчувствительности (что имеет отношение преимущественно к генно-инженерным препаратам, представляющим собой высокомолекулярные и, следовательно, иммуногенные вещества);
- онкогенность (из-за предположений о возможности подавления этими препаратами противоопухолевого иммунитета);



- сердечно-сосудистые.

### **Данные об общей частоте нежелательных явлений и о влиянии базисных противовоспалительных препаратов на смертность**

В целом частота всех НЯ и, в частности, СНЯ при использовании тсБПВП, по данным РКИ, превосходит таковую в группе плацебо.

По данным метаанализа, проведенного *J.A. Singh и соавторами*, где было проанализировано 160 РКИ, включавших 48 676 пациентов и 46 открытых исследований с участием 11 954, изучалась безопасность различных ГИБП [117]. Средняя продолжительность РКИ составляла 5 мес, открытых исследований — 13 мес. Было установлено, что среди пациентов с РА, получающих биологическую терапию, у 127 из 1000 развиваются серьезные нежелательные реакции, в сравнении со 118 из 1000 в группах плацебо. Среди пациентов, получающих любую биологическую терапию, у 770 из 1000 возникают НЯ, в сравнении с группой плацебо, где НЯ развивались у 724 из 1000.

Изучена безопасность иФНО- $\alpha$ . Было показано, что назначение цертолизумаба пэгола ассоциировалось со значимым повышением риска СНЯ (относительный риск – ОР 1,57; 95% доверительный интервал – ДИ 1,06–2,32) [105]. Применение инфликсимаба сопровождалось значимым повышением риска любых НЯ (ОР 1,55; 95% ДИ 1,01–2,35) и риска отмены препарата из-за НЯ в сравнении с группой контроля (ОР 2,34; 95% ДИ 1,40–4,14) [117].

*A. Souto и соавторы* показали, что при сравнении контрольных групп и лиц, получавших ГИБП, отмечено статистически значимое повышение риска НЯ у последних [125]. ОР составил 1,28 (95% ДИ 1,09–1,50). Число пациентов, которых необходимо лечить для появления 1 НЯ, составило 22 (95% ДИ 14,0–60,0) человека. По данным исследований, прекращение терапии иФНО- $\alpha$  в связи с развитием НЯ происходит в 10–17% случаев [125].

По данным метаанализа 44 РКИ, проведенного *T.L. Michaud и соавторами*, также была подтверждена более частая отмена иФНО- $\alpha$  вследствие НЯ в сравнении с плацебо или традиционными БПВП [88]. ОР отмены составил 1,23 (95% ДИ 0,55–0,93) [88].

В исследовании реальной клинической практики *C.E. Lampropoulos и соавторов* частота НЯ при приеме ГИБП составила 35,5 на 100 пациенто-лет, что было значительно выше, чем у пациентов на традиционной базисной терапии. Скорректированный на конфаундеры ОР НЯ при применении ГИБП составил 1,98 (95% ДИ 1,64–2,39) [76].

В другой систематический обзор и метаанализ, опубликованный годом позже, было включено 25 исследований, включающих 6292 пациента. Отбирались двойные слепые РКИ исследования сравнения иФНО- $\alpha$  с плацебо и/или метотрексатом. Риск отмены терапии ввиду развития НЯ при назначении иФНО- $\alpha$  составил у инфликсимаба 3,22 (95% ДИ 1,76–5,91), адалимумаба 1,59 (95% ДИ 1,13–2,23), цертолизумаба пэгола 2,72 (95% ДИ 1,23–6,01) и значительно реже регистрировался у этанерцепта 0,71 (95% ДИ 0,54–0,92).

Аналогичные результаты были получены *J.-E. Gottenberg и соавторами* [51]. В проведенном метаанализе было показано, что пациенты, получающие цертолизумаба пэгол, имели более высокий риск развития СНЯ (2,24; 1,38–3,63) в сравнении с этанерцептом (0,90; 0,68–1,20) [52].

Таким образом, риск отмены терапии ввиду развития НЯ выше при назначении моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  по сравнению с растворимым рецептором — препаратом этанерцептом [7, 27, 52, 76].

Данные прямых сравнений безопасности иФНО- $\alpha$  и ГИБП с другим механизмом действия (абатацепт, ритуксимаб, ингибиторы ИЛ-6) в рамках рандомизированных исследований немногочисленны.

Так, в прямом сравнительном РКИ абатацепта и инфликсимаба (АТТЕСТ) в течение первых 197 дней приема частота развития НЯ была одинакова в обеих группах (82,7 и 84,8% соответственно) [109].

Прямое сравнение адалимумаба и этанерцепта у 125 пациентов также не выявило различий в частоте НЯ [68].

Влияние ГИБП на общую смертность мало изучено. Однако имеющиеся данные позволяют думать о позитивном влиянии данной терапии. Так, анализ

данных Британского регистра BSRBR продемонстрировал снижение смертности при лечении этанерцептом в сравнении с традиционными синтетическими БПВП. ОР составил 0,72 (95% ДИ 0,54–0,96) [90].

Интересным представляется также вопрос смены препаратов в случае неэффективности или из-за побочных эффектов. По данным ряда исследований, отмечался положительный эффект при переходе с первого иФНО- $\alpha$  на второй, так, в одном исследовании 75% пациентов при переходе с инфликсимаба на адалимумаб достигли критериев положительного ответа по ACR через 12 мес [93]. По данным других исследований, улучшение отмечалось при переключении с иФНО- $\alpha$  на препараты других классов [60, 78].

### **1.2.1. Общая характеристика инфекционных нежелательных явлений при применении таргетных базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом**

Пациенты с РА имеют повышенный риск различных инфекций [80]. Изменения в иммунной системе связаны как с самим РА, так и с применением иммуносупрессорных препаратов и ГК [39]. Инфекции у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают 2–3-е место по частоте среди причин смерти этих пациентов [122].

По данным российских исследований, в 2002–2005 гг. (т.е. до активного применения ГИБП) частота инфекций у стационарного контингента больных с ревматологическими заболеваниями составляла 9,7%. При этом частота инфекций была максимальной среди пациентов с РА — 38,1% [1].

*A.L. Smitten и соавторы* показали, что пациенты с РА до назначения таргетных иммуносупрессоров демонстрировали примерно вдвое более высокий риск серьезных инфекций, чем в общей популяции [120].

В структуре инфекционных осложнений при применении тсБПВП преобладают инфекции верхних и нижних дыхательных путей, за ними следуют

болезни желудочно-кишечного тракта, сепсис, инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки, инфекции мочевыделительной системы [96, 132]. Проведенные исследования ряда авторов показали, что частота пневмоний, требующих госпитализации, составила  $0,27 \pm 1,31$  на 100 пациенто-лет [92, 114].

Среди инфекционных осложнений выделяют серьезные инфекции. Под термином «серьезные инфекции» принято считать НЯ инфекционного происхождения, имеющие хотя бы 1 из следующих признаков: повлекшие смерть или необратимые повреждения или уродства плода, представлявшие угрозу жизни, потребовавшие госпитализации или парентеральной антимикробной терапии [4].

В структуре инфекционных НЯ, относимых к серьезным, возникающих на фоне применения таргетных иммуносупрессоров, преобладают пневмонии. Также увеличена частота других осложнений таких, как септический артрит и инфекции кожи (например, опоясывающий герпес) [45].

Использование ГИБП в целом сопряжено с возрастанием риска серьезных инфекций (отношение шансов – ОШ 1,30; 95% ДИ 1,1–1,54;  $p=0,0028$ ) [41]. Данные о влиянии на риск возникновения серьезных инфекций отдельных классов и препаратов не всегда однозначны. Метаанализы данных РКИ демонстрируют противоречивые результаты в отношении влияния иФНО- $\alpha$  на частоту серьезных инфекций: несмотря на то, что ОР этих НЯ при применении иФНО- $\alpha$  численно повышен (1,2–2,0), не все метаанализы подтверждают статистическую значимость возрастания их частоты.

Так, по данным *T.L. Michaud и соавторов* (2014 г.), ОР серьезных инфекций при использовании иФНО- $\alpha$  составил 1,42 (95% ДИ 1,13–1,78) [88].

*J.A. Singh и соавторы* проанализировали данные 106 РКИ относительно развития серьезных инфекций у пациентов, получающих ГИБП в комбинации с БПВП и монотерапией БПВП. Отмечалось значительное увеличение серьезных инфекций у пациентов, принимающих ГИБП (95% ДИ 1,50; 2,39) [115].

*A. Jain и соавторы* провели метаанализ наблюдательных исследований, который также выявил достоверный рост частоты серьезных инфекций при использовании иФНО- $\alpha$  [66].

В большинстве сообщений из крупных регистров отмечается рост риска серьезных инфекционных осложнений. Анализ данных Британского регистра (BSRBR) показал, что серьезные инфекционные НЯ возникали значительно чаще при приеме иФНО- $\alpha$  в сравнении с БПВП. ОР составил 1,2 (95% ДИ 1,1–1,5); в том числе для этанерцепта в течение первых 2 лет его применения ОР составил 1,32 (95% ДИ 1,06–1,65) [45, 90].

Анализ данных Шведского регистра показал, что частота развития серьезных инфекций, потребовавших госпитализации при применении иФНО- $\alpha$ , значительно возрастает в сравнении с традиционной терапией БПВП. ОР в 1-й год лечения составил 1,43 (95% ДИ 1,18–1,73) [13].

По данным Бразильского регистра BIOBADABRASIL, пациенты с РА, получающие терапию как иФНО- $\alpha$ , так и не иФНО- $\alpha$ , в сравнении с группой контроля имели больший риск серьезных инфекционных заболеваний, преимущественно за счет инфекций респираторного тракта и мочевыделительной системы. ОР серьезных инфекций составил 2,96 (95% ДИ 2,01–4,36) [25].

Раздельный метаанализ РКИ по препаратам только для 2 иФНО- $\alpha$  смог продемонстрировать значимое возрастание частоты серьезных инфекций в сравнении с плацебо: для адалимумаба (ОР 1,86; 95% ДИ 1,15–3,01) и для цертолизумаба пэгола (ОР 3,61; ДИ 1,31–9,99) [115]. Однако другой анализ не подтвердил повышенной частоты серьезных инфекций на фоне применения адалимумаба [117].

*M. Schiff и соавторы* проанализировали данные ряда РКИ и открытых наблюдений в течение 4-летнего периода применения адалимумаба в США (10 500 пациентов, 12 506 пациенто-лет). Частота серьезных инфекций (5,1 на 100 пациенто-лет) не отличилась от общей популяции больных РА, никогда не получавших иФНО- $\alpha$  [107].

Высокий риск развития серьезных инфекционных НЯ в сравнении с приемом БПВП отмечен в испанском регистре BIOBADASER, аргентинском BIOBADASAR и мексиканском BIOBADAMEX регистрах [25].

Таргетные противовоспалительные препараты других классов также повышают риск серьезных инфекций. Систематический обзор наблюдательных исследований продемонстрировал, что повышение риска серьезных инфекций в сравнении с лицами, не получающими таргетную терапию, обнаруживалось во всех проанализированных исследованиях. ОР для ритуксимаба, по данным 2 исследований с участием 1224 пациентов, составили 5,7–7,0. В исследовании по изучению препарата абатацепт, где было проанализировано 1046 пациентов, риск серьезных инфекций составил 2,4 [20].

### **1.2.2. Различия между препаратами по влиянию на риск инфекционных нежелательных явлений**

Риск развития инфекционных событий может иметь различную частоту встречаемости в зависимости от класса применяемого ГИБП. Имеющиеся данные по этому вопросу весьма разноречивы. По результатам метаанализа 44 РКИ, включавших в общей сложности 17 601 пациента, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и инфликсимаб ассоциировались с большим риском развития инфекционных осложнений в сравнении с этанерцептом [88].

В исследовании *J.A. Singh и соавторов* абатацепт продемонстрировал наилучший профиль безопасности в сравнении с иФНО- $\alpha$ , риск развития НЯ был низкий (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,01–1,08) [117].

Сравнение влияния препаратов на риск серьезных инфекций в РКИ проводилось преимущественно непрямыми методами. Так, по данным Кохрейновского метаанализа РКИ, частота развития их на фоне применения цертолизумаба пэгола была достоверно выше, чем при использовании адалимумаба и абатацепта. Адалимумаб, в свою очередь, ассоциировался с более высоким риском этих НЯ по сравнению с голимумабом [117].

Наиболее важные данные сравнительной безопасности ГИБП были получены в наблюдательных исследованиях. По данным немецкого регистра RABBIT, частота развития серьезных бактериальных инфекций при лечении РА этанерцептом составила 6,4, инфликсимабом — 6,2, существенных различий между препаратами выявлено не было [81].

В итальянском когортном исследовании RECORD частота госпитализаций по поводу бактериальных инфекций была существенно меньше у пациентов, получавших абатацепт, в сравнении с этанерцептом [23].

По данным регистра BSRBR-RA, достоверно чаще наблюдался риск развития серьезных инфекционных заболеваний при приеме тоцилизумаба по сравнению с этанерцептом [67].

По данным анализа Бразильского регистра (BIOBADABRASIL), адалимумаб показал меньший риск развития инфекционных осложнений по сравнению с инфликсимабом: 29 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 22–39) и 55 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 43–70) соответственно. Статистически значимых различий между этанерцептом и инфликсимабом выявлено не было: ОР 0,84 (95% ДИ 0,59–1,21) [25].

По данным Британского регистра BRASS, значимой разницы в развитии инфекционных осложнений между иФНО- $\alpha$  и другими ГИБП не отмечалось [124].

Наблюдательное исследование в США, включавшее 4158 эпизодов лечения ГИБП у 3152 пациентов с РА, показало одинаковый риск развития инфекционных бактериальных НЯ при лечении ритуксимабом, абатацептом и этанерцептом [38].

Анализ национального регистра биологических препаратов Финляндии не выявил различий в частоте серьезных инфекций между инфликсимабом и ритуксимабом [7].

В систематическом обзоре и метаанализе 69 РКИ и 28 наблюдательных исследований оценивался риск серьезных инфекционных осложнений у пациентов с РА, получающих ГИБП и тсБПВП. Было показано, что частота серьезных инфекционных осложнений в группе абатацепта была ниже в сравнении с ритуксимабом, тоцилизумабом и иФНО- $\alpha$  [126].

Ввиду относительно недавнего введения таргетных селективных препаратов (ингибиторов JAK-киназ) в практику лечения РА данные об их инфекционной безопасности пока немногочисленны. Однако метаанализ *V. Strand и соавторов*, включивший данные о 66 РКИ и 22 исследованиях продленной фазы (более 40 000 пациентов), показал, что риск серьезных инфекционных осложнений, связанный с приемом тофацитиниба, не отличается от такового при лечении ГИБП [126].

### 1.2.3. Оппортунистические инфекции и туберкулез

При использовании иФНО- $\alpha$  было обращено внимание на значительное увеличение частоты реактивации латентного туберкулеза. Возрастание риска в сравнении с лечением БПВП составило от 2,7 до 12,5 раза по данным 7 различных исследований.

По данным обширного метаанализа РКИ ОР реактивации туберкулеза при использовании иФНО- $\alpha$  составил 4,68 (95% ДИ 1,18–18,6) [27, 117]. Туберкулезная инфекция, в том числе внелегочный туберкулез, чаще развивается в первые месяцы приема иФНО- $\alpha$  [21].

По данным регистров Великобритании и Франции, наибольший риск развития туберкулеза наблюдался при приеме инфликсимаба и адалимумаба в сравнении с этанерцептом [27].

Среди других оппортунистических инфекций, возникновение которых связывалось с применением иФНО- $\alpha$ , описан листериоз. Частота инфекции, вызываемой *Listeria monocytogenes*, составила 0,26 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 0,098–0,694) [21]. Применение иФНО- $\alpha$  ассоциируется и с повышением вероятности Herpes zoster [21].

Риск реактивации хронической вирусной инфекции, вызываемой вирусом гепатита В, существенно возрастает у лиц, получающих иФНО- $\alpha$  и особенно ритуксимаб. Описано значительное количество смертельных случаев. В то же время в случае наличия вирусного гепатита С терапия иФНО- $\alpha$  представляется безопасной: сообщений об опасных реактивациях не отмечено [116].



Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — очень редкое смертельное заболевание, вызываемое JC-вирусом, для развития которого необходимо наличие предрасполагающих факторов. В исследовании базы данных США за период 1998–2005 гг. у пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией в 83% была ВИЧ-инфекция, в 8% — онкогематологические заболевания, в 3% — онкозаболевания, и в 0,4% — ревматологическое заболевание [89]. Ритуксимаб относится к препаратам с низким, но подтвержденным риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [28, 129]. Частота развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов с РА, принимающих ритуксимаб, составляет 1 случай на 25 000 пациентов [29].

Таким образом, риск развития оппортунистических инфекций может зависеть от принимаемого препарата, наибольший риск развития туберкулеза — при приеме моноклональных антител к ФНО- $\alpha$ , наименьший риск — на абатацепте [21].

#### **1.2.4. Реакции гиперчувствительности**

При использовании ГИБП описаны разнообразные проявления лекарственной гиперчувствительности — от анафилактических реакций до реакций гиперчувствительности замедленного типа и сывороточной болезни. Риск гиперчувствительной реакции значимо выше при использовании препаратов с внутривенным путем введения (инфликсимаб, ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб) в сравнении с подкожно вводимыми формами иФНО- $\alpha$ , и-ИЛ-6 и абатацепта. В целом абсолютный риск реакции гиперчувствительности невысок и составляет <1% [21].

По данным 3 французских регистровых исследований AIR, ORA и RoAcTEmra, включающих 4145 пациентов, получающих ритуксимаб, абатацепт и тоцилизумаб, серьезные инфузионные реакции возникли у 100 пациентов. Время наблюдения составило 12 663 пациенто-лет. В результате частота их возникновения составила 0,794 на 100 пациенто-лет [104].

Лечение инфликсимабом у многих пациентов сопровождается побочными эффектами, которые в большинстве случаев не препятствуют продолжению терапии. Наиболее часто регистрируются инфузионные реакции, возникающие во время введения препарата или вскоре после инфузии (не позже окончания первых суток). К ним относятся: озноб, повышение температуры тела, головная боль, кожная сыпь, ощущение жара и гиперемия лица, артралгии, боли в мышцах, артериальная гипертензия или гипотензия, рвота, головокружение, одышка, боли в животе или пояснице, бронхоспазм, отек Квинке. У некоторых пациентов падение артериального давления может достигать уровня коллапса.

В прямом сравнительном РКИ ATTEST острые инфузионные реакции (возникающие в течение 3 ч после введения) в группе абатацепта наблюдались реже (в 5,1%), чем в группе инфликсимаба (в 18,2%) [109].

Инфузионные реакции при использовании ритуксимаба наблюдаются у 1/4 пациентов, но редко бывают серьезными. Чаще всего приходится временно приостанавливать введение препарата с дальнейшим продолжением введения с более низкой скоростью введения [132].

По результатам анализа объединенных данных 3 французских регистровых исследований AIR, ORA и RoAcTEmra, предикторами серьезных инфузионных реакций были позитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП (ОШ 2,5; ДИ 95%) и отсутствие в составе терапии БПВП (ОШ 1,67; ДИ 95%) [104].

Частым побочным эффектом при использовании вводимых подкожно ГИБП является легкая воспалительная реакция в зоне введения. По данным литературы, при применении адалимумаба и этанерцепта чаще наблюдались локальные реакции (эритема, зуд) в местах введения в сравнении с цертолизумаба пэголом и голимумабом [30, 31].

### 1.2.5. Развитие онкологических заболеваний

Данные о влиянии ГИБП на риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) существенно разнятся. Так, на основании анализа отчетов о побочных эффектах, направленных в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), *R. Hansen и соавторами* было показано, что назначение инфликсимаба увеличивает риск развития лимфом, подобные данные получены и в других исследованиях [58, 136]. В то же время анализ данных регистров ARTIS и RATIO не выявил связь между лечением иФНО- $\alpha$  и развитием лимфомы у пациентов с РА [12, 85]. Не подтвердил влияния иФНО- $\alpha$  на риск развития лимфом анализ, проведенный экспертами рабочей группы Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR). При сравнении пациентов на лечении иФНО- $\alpha$  и пациентов, получающих традиционные БПВП, они не выявили прироста общего риска ЗНО. В том числе не был выявлен рост риска лимфом и немеланомного рака кожи. Однако незначительно возрастал риск возникновения меланомы. ОР – 1,5 (ДИ 1,0–2,2) [97].

Другие данные были получены в более позднем метаанализе *J. Wang* (2019 г.), объединившем данные о более чем 123 000 пациентов с РА. Было показано достоверное возрастание риска немеланомного рака кожи в связи с применением иФНО- $\alpha$ . ОР составил 1,18 (95% ДИ 1,05–1,31).

Мало данных о различиях в онкологических рисках при применении разных ГИБП. Однако такие различия могут быть. Так, в регистре ARTIS был обнаружен достоверно меньший риск развития ЗНО при применении этанерцепта в сравнении с другими иФНО- $\alpha$  [46, 133].

### 1.2.6. Сердечно-сосудистые заболевания

Из наблюдательных исследований хорошо известно, что у пациентов с РА значительно повышен риск атеросклеротических изменений сосудов и связанных с ними серьезных сердечно-сосудистых осложнений (нарушение мозгового кровообращения, инфаркт, внезапная сердечная смерть) [131]. В связи с этим

тщательно исследовалось влияние таргетных препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений.

В самом значительном по объему регистре CORRONA были получены данные, свидетельствующие о том, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) снижается при приеме иФНО- $\alpha$  в сравнении с пациентами, получающими традиционные БПВП, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания и эффективным контролем воспалительного процесса [21, 35, 54].

Особенную настороженность вызывали ингибиторы ИЛ-6 и блокаторы JAK-киназ в отношении ССЗ, частым побочным эффектом которых было повышение уровней липопротеинов крови, однако в проведенном большом РКИ, где приняли участие более 3000 пациентов с РА, не было выявлено существенного повышения риска серьезных ССЗ у пациентов, получавших тоцилизумаб в сравнении с этанерцептом. ОР ССЗ составил 1,05 (95% ДИ 0,77–1,43). Значительные по объему когортные и ретроспективные исследования также не выявили повышения сердечно-сосудистого риска при использовании тоцилизумаба в сравнении с иФНО- $\alpha$  [48, 79].

По данным регистра Великобритании BSRBR, также не выявлено разницы развития ОИМ у пациентов, принимающих иФНО- $\alpha$  и ГИБП с другим механизмом действия [21].

Однако в обширном ретроспективном исследовании *J. Zang*, включившем более 47 000 пациентов со средним сроком наблюдения около 1,5 года, были выявлены достоверные различия между группами пациентов, получавших различные ГИБП, по риску развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). Так, риск при использовании иФНО- $\alpha$  был существенно выше в сравнении с абатацептом: отношение рисков составило 1,3 (95% ДИ 1,0–1,6). А риск комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация) при использовании тоцилизумаба был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших абатацепт. Отношение рисков — 0,64 (95% ДИ 0,41–0,99) [125].

По данным Кохрейновского метаанализа, возникновение новых случаев сердечной недостаточности статистически не отличалось в группе пациентов, получающих ГИБП, и контрольной группе [117].

Риск развития ОИМ у пациентов, принимающих ритуксимаб, был сопоставим с эпидемиологическими данными пациентов, принимающих иФНО- $\alpha$  или стандартные БПВП, и составил 0,48–0,59 на 100 пациенто-лет. Риск развития острой недостаточности мозгового кровообращения был такой же, как и в общей популяции пациентов с РА [44, 132].

Также было отмечено снижение риска развития серьезных ССЗ на фоне приема тоцилизумаба в сравнении с лицами, получающими лечение традиционными БПВП [98].

На основании ретроспективного анализа медицинской документации пациентов РА, получающих тоцилизумаб в Великобритании, вероятность развития ОИМ составила (0,17 на 100 пациенто-лет) и ССЗ (0,33 на 100 пациенто-лет), что было сопоставимо с другими пациентами с РА, не получающими тоцилизумаб [24, 123].

### **1.2.7. Редкие и специфические для отдельных препаратов нежелательные явления**

Среди редких нежелательных реакций, ассоциирующихся с применением иФНО- $\alpha$ , описаны волчаночноподобный синдром (частота 10 на 10 000 пациенто-лет) и васкулит (15 на 10 000 пациенто-лет). Другие редкие НЯ включали гематологические нарушения, обострение хронической сердечной недостаточности и неинфекционные заболеваний верхних дыхательных путей, интерстициальное заболевание легких (2,6 на 100 пациенто-лет) [2, 31, 34, 106].

В качестве кожной аутоиммунной реакции рассматривается возникновение на фоне терапии ГИБП псориазоподобных высыпаний. В качестве других аутоиммунных проявлений описаны волчаночноподобный синдром, очаговая алопеция, кожный васкулит, витилиго, рецидивирующий полихондрит, локальная склеродермия [61].

В испанском регистре BIOBADASER у 15 пациентов из 21 425, получавших иФНО- $\alpha$ , была выявлена демиелинизация. Отмечалось увеличение количества случаев неврита глазного нерва на фоне лечения иФНО- $\alpha$  по сравнению с популяцией (23 и 5 на 100 000 пациенто-лет) [30].

Предиктором риска аутоиммунных осложнений (волчаночноподобный синдром, васкулит) была высокая активность заболевания [34]. Интерстициальное заболевание легких развивалось в большинстве случаев у пациентов с ранее диагностированной хронической легочной болезнью [31]. Неоднократно отмечены случаи дивертикулита и перфорации кишечника при приеме тоцилизумаба. Это объясняется тем, что ИЛ-6, вероятно, обладает гомеостатическим эффектом на клетки кишечника, а его блокада нарушает данный эффект [53, 99].

Описаны случаи повышения уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов при приеме тоцилизумаба. Данный эффект наблюдался в течение 6 нед лечения без дальнейшего повышения [101].

Пациенты, принимающие ингибитор JAK-киназ – тофацитиниб, имеют высокий риск развития герпетической инфекции (*Herpes zoster*) в сравнении с применением других таргетных иммуносупрессоров [37]. Частота развития *Herpes zoster* при приеме тофацитиниба выше, чем в популяции. ОР составляет 3,87 (95% ДИ 2,82–5,32) [15].

### **1.3. Предикторы нежелательных явлений при лечении таргетными базисными противовоспалительными препаратами**

#### **1.3.1. Общие предикторы нежелательных явлений**

Выявление показателей, указывающих на повышенный риск развития тех или иных НЯ при использовании препаратов (предикторов или факторов риска), имеет большое значение как для выбора препарата, так и для организации наблюдения за пациентом и обеспечения безопасности его лечения.

Наличие внесуставных проявлений РА, число сопутствующих заболеваний, высокий показатель DAS28, накопленная доза ГК более 500 мг (в пересчете на преднизолон) оказались предикторами возникновения НЯ в общем. Также риск развития НЯ повышался при смене ГИБП, в сравнении с приемом одного препарата [76].

Многочисленные наблюдательные исследования подтверждают возрастание общего риска НЯ при применении ГК [16, 65, 76, 77].

Использование метотрексата, напротив, ассоциировалось со снижением общего риска НЯ на фоне лечения ГИБП [65, 76].

АЦЦП-позитивность и возраст на момент начала приема ГИБП имели позитивную корреляцию с риском развития НЯ [77].

### **1.3.2. Предикторы инфекционных нежелательных явлений**

Понимание, что НЯ гетерогенны по своей природе, привело исследователей к прицельному поиску предикторов инфекционных осложнений.

Среди факторов, связанных с риском развития инфекционных НЯ при применении ГИБП, одним из первых был обнаружен фактор времени. Риск серьезных инфекционных НЯ при использовании иФНО- $\alpha$  определенно связан с длительностью их применения и, по-видимому, максимален в начальный период лечения. Так, данные Британского регистра (BSRBR) показывают, что чаще всего серьезные инфекции возникали в первые 90 дней терапии (ОР 4,6; 95% ДИ 1,8–11,9), риск также был повышен (хотя и в меньшей степени) в последующем — до 6 мес лечения (ОР 1,8; 95% ДИ 1,3–2,6). Достоверно более высокий риск (в 1,2–1,8 раза выше) по сравнению с применением только БПВП наблюдался в целом на протяжении первых 24 мес лечения [45]. Сходные данные получены в Шведском регистре ARTIS [97].

По данным другого анализа из регистра BSRBR, частота серьезных инфекционных осложнений в течение первых 90 дней терапии иФНО- $\alpha$  превышала таковую при лечении БПВП как в целом, так и для этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба в отдельности (в 4,6, 4,1, 5,6 и 3,9 раза соответственно) [40].

Связь риска серьезных инфекций с длительностью применения препарата прослеживается и для ритуксимаба. Так, по данным исследования Французского общества ревматологов, около 1/2 тяжелых инфекционных заболеваний развивались в первые 3 мес после введения ритуксимаба [13, 51]. По другим

данным, повышение риска серьезных инфекций наблюдалось в первые 6–12 мес применения ритуксимаба [13, 33, 55, 115]

В ряде наблюдательных исследований продемонстрировано влияние сопутствующих препаратов на риск серьезных инфекций. Так, в большом когортном исследовании RECORD в Италии отмечено, что при сопутствующем приеме метотрексата риск госпитализации в связи с бактериальной инфекцией больных РА, получавших лечение иФНО- $\alpha$ , был значительно ниже (скорректированный на конфаундеры ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99) в сравнении с пациентами, не получавшими метотрексат [23, 65]. Однако в исследовании *M.A.A. Machado* прием метотрексата, наоборот ассоциировался с возрастанием риска инфекционных НЯ на 19% [83].

Прием метотрексата (ОР 1,19 ДИ 95% (1,04–1,37)), прием ГИБП в анамнезе (ОР 1,32 ДИ 95% (1,12–1,57)), прием ГК в дозе более 7,5 мг — эквивалентно преднизолону (ОР 2,83 ДИ 95% (1,37–5,83)) ассоциируется со значимым увеличением риска инфекционных осложнений [76]. Риск развития серьезных инфекционных НЯ у пациентов, получавших ритуксимаб, был выше в случаях низких уровней IgG (<6 г/л) до начала лечения [132].

Использование ГК, ассоциировалось с возрастанием риска госпитализаций по поводу инфекционных осложнений (ОР 1,09 на каждый миллиграмм дозы; 95% ДИ 1,06–1,11) [23]. В другом исследовании прием ГК в дозе более 7,5 мг (в пересчете на преднизолон) сопровождался возрастанием риска инфекционных НЯ в 2,83 раза (95% ДИ 1,37–5,83) [83]. Негативный эффект ГК продемонстрирован и в других исследованиях [25, 76, 102, 138]. В исследовании *J.A. Singh и соавторов* отмечено более чем 6-кратное возрастание риска нетуберкулезных оппортунистических инфекций у пациентов на лечении иФНО- $\alpha$ , если они одновременно принимали ГК в дозе более 15 мг [115].

Недавние исследования показывают, что риск инфекционных осложнений снижается с годами ввиду более тщательного скрининга и мониторинга пациентов, получающих ГИБП [105].

По данным метаанализа, отмечен меньший риск отмены этанерцепта ввиду развития НЯ в сравнении с инфликсимабом 0,58 (95% ДИ 0,49–0,69) и



адалимумабом 0,77 (95% ДИ 0,72–0,83). Пациенты, принимающие адалимумаб, имели меньший риск в сравнении с инфликсимабом 0,77 (95% ДИ 0,72–0,83) [62, 91, 110].

Более длительная продолжительность болезни была ассоциирована с более высоким риском отмены препаратов по НЯ [125].

Выявлены и другие факторы, ассоциирующиеся с риском серьезных инфекционных заболеваний:

- возраст: риск НЯ нарастает (ОР 1,04 на каждый год, 95% ДИ 1,02– 1,05) [23, 25, 65, 102, 108, 132];
- наличие инфекционных заболеваний за предыдущий год или в более раннем анамнезе (ОР 1,52 95% ДИ 1,06–2,18) [23, 132];
- пол: женщины демонстрировали меньший риск серьезных инфекций (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,49–0,94) [23, 25];
- курение [25, 56];
- более высокая рентгенологическая стадия по Штейнбрökerу [65];
- положительный ревматоидный фактор (РФ) [65];
- наличие хронических заболеваний респираторного тракта [65];
- позитивность по АЦЦП ассоциировалась с низким риском развития серьезных инфекционных заболеваний у пациентов, принимающих тоцилизумаб ( $p=0,012$ ), при этом предикторами высокого риска были уровень абсолютного числа нейтрофилов  $>5,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $p<0,001$ ) и прием лефлуномида ( $p=0,009$ ) [111];
- предшествовавшая терапия другим ГИБП [76].

Использование таргетной терапии как в РКИ, так и в реальной клинической практике сопровождается отчетливым возрастанием частоты НЯ. Чаще всего отмечаются инфекционные заболевания, в том числе серьезные. Среди них особое внимание уделяется оппортунистическим инфекциям и туберкулезу, хотя абсолютная частота таких случаев невелика. Онкологические риски, связанные с применением тсБПВП, невелики. Можно считать доказанным лишь небольшое повышение относительно малоопасного немеланомного рака кожи. В настоящее время отсутствуют данные в пользу возрастания сердечно-сосудистых рисков на фоне лечения тсБПВП. Реакции лекарственной гиперчувствительности при

использовании генно-инженерных препаратов не представляют значительной опасности, хотя и могут становиться причиной отмены лекарства.

Таким образом, инфекции являются наиболее частыми и клинически значимыми НЯ при лечении тсБПВП. Риск их развития в значительной мере зависит от используемого препарата. По-видимому, наибольший риск серьезных инфекционных НЯ связан с применением иФНО- $\alpha$  и ингибиторов ИЛ-6. Сравнительная инфекционная безопасность ингибиторов JAK-киназ требует уточнения. Среди других факторов, связанных с риском инфекционных осложнений, — состав сопутствующей противовоспалительной терапии, пол и возраст пациента, анамнез предшествовавших инфекций, длительность применения таргетного препарата, серопозитивность по РФ и АЦЦП, активность и тяжесть РА. Выявленные предикторы инфекционных осложнений создают предпосылки для прогнозирования персонального риска.

Тем не менее в настоящее время систем прогнозирования и выделения групп риска для выявления НЯ, в том числе инфекционных, нет. Создание таких систем представляется важным и практически полезным для оптимизации контроля за применением таргетных препаратов и предотвращения НЯ, в первую очередь, серьезных инфекционных событий.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Данное исследование проводилось на базе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Сбор материала осуществлялся с 2015 по 2019 г.

Основу клинического материала для выполнения данной работы составил 661 пациент с достоверным диагнозом РА, которые получали генно-инженерные биологические и таргетные синтетические базисные препараты.

### **2.1. Критерии включения в исследование**

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.
2. Достоверный диагноз РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ARA) 1987 г. или ACR/EULAR (2010 г.).
3. Пациенты, проживающие в г. Москве.
4. Пациенты, получающие лечение ГИБП или таргетным синтетическим базисным противоревматическим препаратом за счет бюджетных средств.
5. Пациенты с детородным потенциалом должны применять адекватные меры по контролю рождаемости в период лечения и в течение 6 мес после последнего введения препарата.
6. Пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

### **2.2. Критерии невключения в исследование**

- Беременность или лактация.
- Любые инфекции за 2 нед до начала терапии ГИБП и тсБПВП.
- Наличие симптомов не полностью контролируемых внутренних, неврологических или психических заболеваний.
- Любые имеющиеся ЗНО или предраковые состояния либо ЗНО в анамнезе за 5 последних лет.
- Алкогольная и наркотическая зависимость.

Назначение всех таргетных препаратов осуществлялось комиссией по контролю за лечением ГИБП Департамента здравоохранения г. Москвы в соответствии с действующими в то время Федеральными клиническими рекомендациями по РА: *«Назначение ГИБП рекомендуется при недостаточной эффективности (умеренная/высокая активность заболевания) монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВП, которые должны применяться в адекватных дозах в течение  $\geq 3$  месяцев»*. (Федеральные клинические рекомендации, 2016 г.).

Включенные пациенты наблюдались амбулаторно в Московском городском ревматологическом центре, который базируется на базе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

### **2.3. Методы обследования**

У всех пациентов при включении и на каждом последующем визите выполнялась оценка общего состояния по неградуированной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), регистрировались результаты лабораторных тестов (клинического анализа крови, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка – СРБ, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы); производился физикальный осмотр врачом-ревматологом, при котором в том числе оценивалось количество болезненных и припухших суставов из 28, наличие внесуставных проявлений заболевания. Осмотр пациентов проводился каждые 3–6 мес, учитывая индивидуальные особенности пациентов. При включении в исследование врачом также фиксировались антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела, возраст, пол), данные о курении (статус курения, продолжительность курения, количество выкуриваемых сигарет в день). На каждом визите заполнялись опросники о медицинских значимых событиях, произошедших с момента предыдущего визита, с указанием даты начала и окончания события, об изменениях, произошедших в медикаментозной терапии, о перенесенных немедикаментозных лечебных вмешательствах. Медицинские

события фиксировались как со слов пациента, так и по данным предоставленной медицинской документации.

Лекарственные препараты заполнялись с указанием способа введения, дозировки, кратности применения, даты начала и окончания терапии, а также причины в случае прекращения применения.

Среди медицинских событий отдельно анализировались:

– любые НЯ (любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением);

– СНЯ.

СНЯ или реакцией считалось любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- привело к смерти;

- требует госпитализации или ее продления;

- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности;

- или представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения [*Национальный стандарт Российской Федерации. Оценка клинических данных по безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности. 2009 г.*];

– НЯ, приведшие к отмене терапии.

В качестве инфекционных НЯ рассматривались следующие:

– герпетическая инфекция;

– инфекции мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит);

– инфекции мягких тканей (абсцесс, флегмона, гангрена);

– инфекции уха (отит);

– инфекции верхних и дыхательных путей (острая респираторная вирусная инфекция – ОРВИ, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, абсцесс легкого);

– Лайм-боррелиоз.

Все пациенты при включении в исследование заполняли анкеты, содержащие следующие группы вопросов:

1. Социальные — об образовании, семейном и социальном положении, наличии инвалидности.

2. Особенности возникновения и течения РА:

– факторы, по мнению пациента, связанные с возникновением РА, такие как:

- инфекции дыхательных путей (ангина, насморк, бронхит, кашель, пневмония, боли в горле и др.);

- нарушения функции кишечника (понос, необычный запор, боли в животе и др.);

- заболевание мочевых путей (учащение или другие нарушения мочеиспускания, цистит, пиелонефрит и др.);

- заболевание половых органов (аднексит, сальпингоофорит или воспаление придатков, уретрит, простатит, орхоэпидимит, кольпит, эндометрит и др.);

- тяжелая физическая нагрузка, другие инфекции, травмы, переохлаждение, роды, психологический стресс, аборт и др.

– суставные симптомы в дебюте заболевания (пациентом отмечались первые признаки болезни:

– боль в суставах кистей, припухлость суставов кистей, боль в суставах стоп, припухлость суставов стоп, боль в плечевых суставах, припухлость плечевых суставов, боль в локтевых суставах, припухлость локтевых суставов, боль в тазобедренных суставах, боль в коленных суставах, припухлость коленных суставов, боль в позвоночнике с указанием отдела позвоночника, продолжительность утренней скованности;

– конституциональные симптомы в начале заболевания (общая слабость, повышение температуры тела, потеря веса);

- суставные симптомы, отмечавшиеся в дальнейшем течении заболевания (боль в суставах кистей, припухлость суставов кистей, боль в суставах стоп, припухлость суставов стоп, боль в плечевых суставах, припухлость плечевых суставов, боль в локтевых суставах, припухлость локтевых суставов, боль в тазобедренных суставах, боль в коленных суставах, припухлость коленных суставов, боль в позвоночнике с указанием отдела позвоночника, продолжительность утренней скованности);
- конституциональные симптомы в ходе дальнейшего течения РА (общая слабость, повышение температуры тела, потеря веса);
- даты возникновения симптомов заболевания, обращения к врачу, постановки диагноза РА, начала таргетного лечения;
- характер начала заболевания (острое или постепенное);
- о сопутствующих и перенесенных заболеваниях и других событиях, имеющих медицинское значение;
- обо всех лекарственных препаратах и немедикаментозных вмешательствах, использовавшихся для лечения РА;
- о лекарственных препаратах, принимаемых в момент включения для лечения сопутствующих заболеваний и состояний.

## **2.4. Обработка данных**

Собранная информация вносилась в многотабличную базу данных, из которой путем построения многоуровневых запросов в программе Access 2007 формировались таблицы для статистического анализа. Таблица для описательной характеристики включенной популяции построена на основании записей, описывающих каждого пациента. Для анализа НЯ была построена таблица, каждая запись (строка) которой соответствовала эпизоду лечения таргетным препаратом. Для каждой из записей таблицы была сформирована связь со всеми событиями, начавшимися в период с момента начала эпизода лечения и до момента его

завершения + 30 дней. К этим же записям была присоединена вся доступная информация о пациенте, включая используемые базисные препараты и ГК. При этом не учитывались изменения в базисной и глюкокортикоидной терапии, происходившие в ходе эпизода таргетного лечения.

Для оценки риска развития НЯ различных категорий из вышеописанной таблицы были исключены записи, соответствующие повторным событиям изучаемых категорий.

## **2.5. Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, 1989–2013). Использовались методы описательной статистики. При обработке количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

Частота побочных событий рассчитывалась на 100 пациенто-лет лечения соответствующим таргетным препаратом (число событий/суммарный срок наблюдения)  $\times$  100). Проводился анализ кривых выживания (выживание на терапии без анализируемых событий) методом Каплана–Майера, для их сравнения – логранговый критерий. Выявление предикторов риска возникновения НЯ производилось в 2 этапа. Первым этапом методом Каплана–Майера были отобраны характеризующие пациента показатели, которые демонстрировали наибольшую корреляционную зависимость со временем отмены препарата.

На 2-м этапе анализа выявленные факторы были включены в модель пропорционального риска по Коксу. Регрессия Кокса, или модель пропорциональных рисков, — прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценка влияния заранее определенных независимых



переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени.

Путем прямого пошагового отбора переменных были выделены показатели, взаимонезависимо и достоверно связанные с риском возникновения соответствующего НЯ. В сформированную таким образом модель риска включались данные о проводимом лечении.

При сравнении таргетных препаратов между собой ввиду множественности таких сравнений применяли консервативную поправку Бонферрони. За уровень статистической значимости принимали вероятность соответствия нулевой гипотезе  $p < 0,05$ .

## **2.6. Клиническая характеристика пациентов**

В исследование включен 661 пациент с достоверным диагнозом РА (по критериям ACR 1987 и/или EULAR 2010), который получал таргетные иммуносупрессивные препараты (ГИБП и тсБПВП) в г. Москве за счет бюджетных средств.

Среди них было женщин — 567 (85,8%), мужчин — 94 (14,2%), средний возраст —  $58,7 \pm 12,9$  года, средний возраст на момент начала заболевания РА —  $43 \pm 13,0$  года, средняя продолжительность болезни составила 14,6 года (таблица 1). Серопозитивных по РФ было 537 (81,2%) пациентов, по АЦЦП — 324 (49,0%); таблица 2. Высшее образование имели 55,2% ( $n=365$ ), среднее образование — 29,5% ( $n=195$ ) пациентов. Был проанализирован статус курения пациентов: на момент включения в регистр курильщиков — 82 пациента (12,4%), прекратили курение 90 пациентов (13,6%), 421 (63,7%) никогда не курили и не сообщили о статусе курения 68 пациентов (10,3%). Не работали ввиду инвалидизации 60,2% пациентов, работающих по специальности было 17,7% и не работающих по другой причине — 6,5% (таблица 1).

На момент включения в исследование большинство пациентов получали БПВП, которые оказались неэффективными, активность заболевания на момент включения в исследование была высокой или умеренной.

**Таблица 1.** Описание популяции пациентов

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>	<b>Частота n (%)</b>
Пол	Женский	567 (85,8%)
	Мужской	94 (14,2%)
Начало заболевания	Острое	321 (48,6%)
	Постепенное	278 (42,0%)
	Не уточнено	62 (9,38%)
Средний возраст начала заболевания (лет)		43,0±13,0
Средний возраст (лет)		58,7±12,9
Семейное положение	Женат/замужем	382 (57,8%)
	Не женат/не замужем	189 (28,6%)
	Нет данных	90 (13,6%)
Социальный статус	Не работает	142 (21,5%)
	Пенсионер	307 (46,5%)
	Работает/служит	153 (23,1%)
	Учащийся	11 (1,67%)
	Нет данных	45 (6,81%)
Образование	Высшее	365 (55,2%)
	Начальное	1 (0,15%)
	Незаконченное высшее	34 (5,14%)
	Среднее	183 (27,7%)
	Среднее специальное	12 (1,82%)
	Нет данных	66 (9,98%)
Статус курения	Курил(а) раньше, сейчас не курит	90 (13,6%)
	Курит в настоящее время	82 (12,4%)
	Нет	421 (63,7%)
	Нет данных	68 (10,3%)

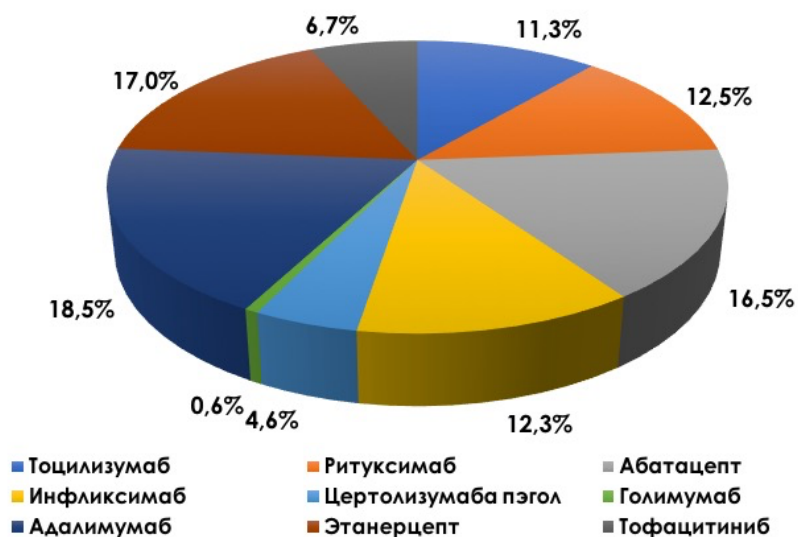
**Таблица 2.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатель		Значения
АЦЦП (Ед/мл)	АЦЦП -	124 (11,0%)
	АЦЦП +	324 (49,0%)
	Не исследовано	264 (39,9%)
РФ (МЕ/мл)	РФ -	124 (18,8%)
	РФ +	537 (81,2%)
Рентгенологическая стадия	I — околосуставной остеопороз	49 (7,41%)
	II — остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии	329 (49,7%)
	III — признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах	184 (27,8%)
	IV — признаки предыдущей стадии + костный анкилоз	99 (14,9%)
Синдром Шегрена	Да	33 (4,99%)
Ревматоидные узелки	Есть	184 (27,8%)
	Нет	477 (72,1%)

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Характеристика эпизодов лечения

В анализируемой группе 661 пациента с РА иФНО-α получали 53% больных, среди них: адалимумаб — 18,5%, этанерцепт — 17%, инфликсимаб — 12,3%, цертолизумаба пэгол — 4,6%, голимумаб — 0,6%. Среди препаратов с другим механизмом действия использовались: блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепт — 16,5%, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб — 12,3%, блокатор рецептора ИЛ-6 препарат тоцилизумаб — 11,3% и ингибитор JAK-киназ препарат тофацитиниб — 4,6% (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Структура используемых таргетных препаратов

Проанализировано 1217 эпизодов лечения ГИБП и тсБПВП. Под эпизодом лечения подразумевается полный временной промежуток наблюдения за пациентом, соответствующий применению у него 1 таргетного препарата.

Как видно из таблицы 3, отмечаются различия эпизодов лечения на препаратах, что в первую очередь связано со временем их внедрения в клиническую практику.

На момент начала анализа данных 540 эпизодов было завершено по разным причинам (неэффективность, НЯ, достижение ремиссии, по административным причинам), 617 (55,6%) были незавершенными.

При анализе завершенных эпизодов лечения наибольшее количество было на инфликсимабе (89%), голимумабе (75%) и цертолизумаба пэголе (68%), наименьшее — на тофацитинибе (13%) и тоцилизумабе (25%).

Наибольшее число эпизодов лечения — на адалимумабе (n=224), этанерцепте (n=210) и абатацепте (n=202), наименьшее число — на тофацитинибе (n=86) и цертолизумаба пэголе (n=56); таблица 3.

**Таблица 3.** Общая характеристика эпизодов лечения

Препарат	Число эпизодов, n	Завершенные эпизоды (%)	Средняя длительность эпизода, дней	Объем наблюдения пациенто-лет
Абатацепт	202	88 (44%)	1211±1313	539,2
Адалимумаб	224	115 (51%)	1004±890	418,5
Голимумаб	8	6 (75%)	476±331	9,02
Инфликсимаб	149	132 (89%)	715±748	233,7
Ритуксимаб	149	43 (29%)	1302±888	291,3
Тофацитиниб	82	11 (13%)	703±602	72,4
Тоцилизумаб	137	34 (25%)	1280±1099	271,0
Цертолизумаба пэгол	56	38 (68%)	1113±1264	121,1
Этанерцепт	210	73 (35%)	988±841	331,9
Всего	1217	540	8792±7976	2288,2

Среди препаратов **1-й линии** наибольшая средняя продолжительность эпизода лечения отмечена у абатацепта (1211 дней), тоцилизумаба (1280 дней) и ритуксимаба (1302 дня).

Также был проведен анализ сопутствующей БПВП у пациентов, получающих ГИБП. Среди БПВП в комбинации с ГИБП 1-й линии чаще всего использовались метотрексат (средняя доза 15 мг/нед) и лефлуномид (средняя доза 20 мг/сут).

Среди препаратов **2-й линии** наибольшее время эпизода лечения было показано у тоцилизумаба (1260 дней), ритуксимаба (1176 дней) и этанерцепта (982

дня). Метотрексат наиболее часто использовался в комбинации с абатацептом (48 эпизодов), этанерцептом (35 эпизодов) и в равной степени в комбинации с адалимумабом (22 эпизода) и ритуксимабом (21 эпизод).

Среди препаратов **3-й линии** наибольшее удержание на терапии было отмечено при применении голимумаба (1151 день), тоцилизумаба (1008 дней), абатацепта (1005 дней) и ритуксимаба (996 дней). Метотрексат в 12 эпизодах использовался в комбинации с абатацептом, в 11 эпизодах — в комбинации с ритуксимабом.

Среди препаратов **4-й линии и более** наибольшее удержание отмечалось у цертолизумаба пэгола (1026 дней) и ритуксимаба (934 дня). Минимальное количество комбинаций с БПВП также было отмечено на препаратах 4-й линии и более. БПВП анализировались на момент начала эпизода лечения, эпизоды смены терапии не учитывались.

### **3.2. Наблюдавшиеся нежелательные явления**

При анализе побочных явлений было выявлено 835 событий (таблицы 5а, 5б). В наблюдаемой когорте чаще всего наблюдались НЯ из группы болезней **органов дыхания** — **n=275 (12,0 на 100 пациенто-лет)**, что составило **32,9% от всех побочных явлений**. Среди них ОРВИ — 190 случаев (8,30 на 100 пациенто-лет), бронхиты — 52 случая (2,27 на 100 пациенто-лет), пневмонии — 9 случаев (0,39 на 100 пациенто-лет) и другие болезни органов дыхания (верхнечелюстной синусит — 5 случаев, острый тонзиллит — 6 случаев, хронический тонзиллит — 3 случая, хронический фарингит — 3 случая, острый фарингит — 2 случая, астма — 5 случаев) — 24 случая (1,05 на 100 пациенто-лет).

Второй по частоте оказались **заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани** — **n=109 (4,76 на 100 пациенто-лет)**. В данную группу вошли: остеоартрит, остеопороз, спондилопатия, спондилез, асептический некроз, остеохондроз, контрактуры/деформации суставов. Остеоартрит зафиксирован в 31

случае (1,35 на 100 пациенто-лет), остеопороз — в 19 случаях (0,83 на 100 пациенто-лет), перелом позвонков — в 3 случаях (0,13 на 100 пациенто-лет), остеонекроз — в 4 случаях (0,17 на 100 пациенто-лет), дорсопатия — 7 (0,04 на 100 пациенто-лет), остеохондроз — 11 (0,48 на 100 пациенто-лет), деформации пальцев — 24 (2,87 на 100 пациенто-лет), деформации суставов — 10 случаев (0,44 на 100 пациенто-лет).

Третьей по численности группой НЯ были **болезни органов пищеварения** — 78 событий (3,41 на 100 пациенто-лет). В группу болезней печени, желчного пузыря, поджелудочной железы вошло 25 событий (1,09 на 100 пациенто-лет). Данную группу заболеваний составили: желчнокаменная болезнь, жировая дегенерация печени. Гастрит/гастродуоденит возникли в 23 случаях (1,01 на 100 пациенто-лет), язва желудка/двенадцатиперстной кишки возникла в 16 случаях (0,70 на 100 пациенто-лет). Группу «других» заболеваний органов пищеварения составили: полип прямой кишки — 1 случай, дивертикулярная болезнь кишечника — 4 случая, аппендицит — 1 случай, стоматит — 2 случая, паховая и пупочная грыжа — 2 случая, эзофагит — 2 случая, диарея — 1 случай и синдром раздраженного кишечника — 1 случай.

В группу **инфекций** вошло 25 медицинских событий (1,09 на 100 пациенто-лет), внутри данной группы чаще наблюдалась герпетическая инфекция, Herpes simplex отмечен в 15 случаях (0,65 на 100 пациенто-лет), Herpes zoster в 7 случаях (0,31 на 100 пациенто-лет). Среди других инфекционных заболеваний по одному случаю кишечной неуточненной инфекции, болезнь Лайма и вирусный гепатит В.

Группа **болезней кожи** составила 24 случая (1,05 на 100 пациенто-лет, среди них 5 инфекционных — абсцесс, фурункул, флегмона — (0,22 на 100 пациенто-лет), и 19 случаев других заболеваний (крапивница, дерматит, зуд, красный плоский лишай, псориаз, неуточненная сыпь, трофические язвы).

В группу заболеваний **мочеполовой системы** было включено 47 НЯ (2,05 на 100 пациенто-лет): 13 эпизодов цистита (0,57 на 100 пациенто-лет), пиелонефрит — 6 случаев (0,26 на 100 пациенто-лет), мочекаменная болезнь — 3 эпизода (0,13 на 100 пациенто-лет), 4 эпизода воспалительных болезней женских тазовых органов (0,17 на 100 пациенто-лет) и 17 эпизодов невоспалительных болезней женских тазовых органов — полип тела матки, кисты яичника, дисплазия шейки матки, эндометриоз (0,74 на 100 пациенто-лет). В 4 случаях была обнаружена киста почки (0,17 на 100 пациенто-лет).

В группе **новообразований** было зафиксировано 12 событий (0,52 на 100 пациенто-лет). Выявлено 3 злокачественных новообразований (0,13 на 100 пациенто-лет), среди них 1 случай рака легких и 2 случая рака молочной железы, 9 случаев доброкачественных новообразований (0,39 на 100 пациенто-лет), среди них образования подкожно-жировой клетчатки, щитовидной железы, сигмовидной кишки, матки.

В группе **заболеваний крови** 2 НЯ (0,09 на 100 пациенто-лет), среди них эритроцитоз, агранулоцитоз.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра классу болезней **эндокринной системы и нарушений обмена** соответствовало 34 события (1,49 на 100 пациенто-лет): амилоидоз с поражением почек — 4 случая (0,17 на 100 пациенто-лет), болезни щитовидной железы — 17 (0,74 на 100 пациенто-лет), среди данной подгруппы аутоиммунный тиреоидит, нетоксический диффузный зоб, гипотиреоз. Сахарный диабет — 11 случаев (0,48 на 100 пациенто-лет).

Зафиксировано 3 случая полинейропатии, отнесенных к классу заболеваний **нервной системы** (0,13 на 100 пациенто-лет).

Достаточно большой оказалась группа **болезней глаз** — 45 НЯ (1,97 на 100 пациенто-лет), значительную часть которой составила катаракта — 28 случаев



(1,22 на 100 пациенто-лет), что, скорее всего, связано с использованием глюкокортикоидной терапии. Среди других — конъюнктивит (7 случаев), иридоциклит (4 случая), эписклерит (2 случая), отслойка сетчатки (4 случая).

Многочисленной стала группа **болезней кровообращения** 105 случаев (4,59 на 100 пациенто-лет). Среди них артериальная гипертензия — 45 случаев, ишемическая болезнь сердца — 13 — 0,57 на 100 пациенто-лет (стенокардия напряжения — 11 эпизодов, ОИМ — 2 случая), цереброваскулярная болезнь — 8 случаев. Группу других болезней системы кровообращения составили нарушения ритма сердца — 12 случаев, аортальная недостаточность — 1, атеросклероз — 4, варикозная болезнь вен нижних конечностей — 6.

К группе **травм** было отнесено 51 событие (2,23 на 100 пациенто-лет), включавшее переломы верхних и нижних конечностей — 35 случаев (1,53 на 100 пациенто-лет), 5 поверхностных травм — ушибы (0,22 на 100 пациенто-лет), другие переломы — 11 эпизодов (0,48 на 100 пациенто-лет; таблицы 4а, 4б).

В 10 случаях имевшиеся описания НЯ не позволили установить определенный диагноз, в связи с чем были классифицированы в разделе R (симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при исследованиях). По Международной классификации болезней 10-го пересмотра среди них: боли в грудной клетке, головокружение, увеличение лимфатических узлов, беспокойство, гиперлипидемия, неуточненная сыпь.

Таким образом, наиболее частыми наблюдаемыми НЯ в изучаемой когорте больных были болезни органов дыхания (32,9%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (12,5%) и органов пищеварения (10%).

**Таблица 4а.** Побочные явления, наблюдавшиеся в изучаемой группе пациентов, распределенные в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра

Группа	Подгруппа	n	%	На 100 пациенто-лет
A00–B99 <b>Паразитарные и инфекционные заболевания</b>	<i>Кишечные инфекции</i>	1	0,12%	0,04
	Болезнь Лайма	1	0,12%	0,04
	Herpes simplex	15	1,80%	0,66
	Herpes zoster	7	0,84%	0,31
	Вирусный гепатит В	1	0,12%	0,04
	<b>Всего</b>	<b>25</b>	<b>2,99%</b>	<b>1,09</b>
C00–D48 <b>Новообразования</b>	Злокачественные	3	0,36%	0,13
	Доброкачественные	9	1,08%	0,39
	<b>Всего</b>	<b>12</b>	<b>1,44%</b>	<b>0,52</b>
D50–D89 <b>Болезни крови и кроветворных органов</b>	<b>Всего</b>	<b>2</b>	<b>0,24%</b>	<b>0,09</b>
E00–E90 <b>Болезни эндокринной системы</b>	Амилоидоз	4	0,48%	0,17
	Болезни щитовидной железы	17	2,04%	0,74
	Сахарный диабет	11	1,32%	0,48
	<b>Всего</b>	<b>34</b>	<b>4,07%</b>	<b>1,49</b>
F00–F99 <b>Психические расстройства и расстройства поведения</b>	<b>Всего</b>	<b>4</b>	<b>0,48%</b>	<b>0,17</b>
G00–G90 <b>Болезни нервной системы</b>	<b>Всего</b>	<b>3</b>	<b>0,36%</b>	<b>0,13</b>
H00–H59 <b>Болезни глаза и его придаточного аппарата</b>	Болезни склеры/роговицы (эписклерит, иридоциклит)	6	0,72%	0,26
	Болезни сосудистой оболочки (дегенерация макулы, отслойка сетчатки)	4	0,48%	0,17

Группа	Подгруппа	n	%	На 100 пациенто-лет
H00–H59 Болезни глаза и его придаточного аппарата	Болезни конъюнктивы	7	0,84%	0,31
	Болезни хрусталика (катаракта)	28	3,35%	1,22
	<b>Всего</b>	<b>45</b>	<b>5,39%</b>	<b>1,97</b>
H60–H95 Болезни уха и сосцевидного отростка	Отит среднего уха	6	0,72%	0,26
	<b>Всего</b>	<b>11</b>	<b>1,28%</b>	<b>0,48</b>
I00–I99 Болезни системы кровообращения	Повышение АД	45	5,39%	1,97
	Ишемическая болезнь сердца	13	1,56%	0,57
	Цереброваскулярные болезни	8	0,96%	0,35
	<b>Всего</b>	<b>105</b>	<b>12,57%</b>	<b>4,59</b>

**Таблица 4б.** Побочные явления, наблюдавшиеся в изучаемой группе пациентов, распределенные в соответствии с Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Группа	Подгруппа	n	%	На 100 пациенто-лет
J00–J99 Болезни органов дыхания	ОРВИ	190	22,75%	8,30
	Пневмонии	9	1,08%	0,39
	Бронхит	52	6,23%	2,27
	Фарингит/тонзиллит	24	2,87%	1,05
	<b>Всего</b>	<b>275</b>	<b>32,93%</b>	<b>12,02</b>
K00–K93 Болезни органов пищеварения	Болезни печени, желчного пузыря, поджелудочной железы	25	2,99%	1,09
	Гастрит/дуоденит	23	2,75%	1,01
	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	16	1,92%	0,70
	Дивертикулит/полип/стоматит/СРК	14	1,68%	0,61
	<b>Всего</b>	<b>78</b>	<b>9,34%</b>	<b>3,41</b>

Группа	Подгруппа	n	%	На 100 пациенто-лет
L00–L99 <b>Болезни кожи и подкожной клетчатки</b>	Инфекции кожи и подкожной клетчатки	5	0,60%	0,22
	Крапивница и эритема	6	0,72%	0,26
	Дерматит и экзема	4	0,48%	0,17
	Неуточненная сыпь/псориаз/КПЛ	9	1,08%	0,39
	<b>Всего</b>	<b>24</b>	<b>2,87%</b>	<b>1,05</b>
M00–M99 <b>Болезни костно- мышечной системы и соединительной ткани</b>	Деформации пальцев	24	2,87%	1,05
	Деформации суставов	10	1,20%	0,44
	Дорсопатия, остеохондроз	17	2,04%	0,74
	Остеоартрит	31	3,71%	1,35
	Остеопороз	19	2,28%	0,83
	Инфекционный артрит	1	0,12%	0,04
	Остеонекроз	4	0,48%	0,17
	Перелом позвонка	3	0,36%	0,13
<b>Всего</b>	<b>109</b>	<b>13,05%</b>	<b>4,76</b>	
N00–N99 <b>Болезни мочеполовой системы</b>	Цистит	13	1,56%	0,57
	Пиелонефрит	6	0,72%	0,26
	Мочекаменная болезнь	3	0,36%	0,13
	Киста почки	4	0,48%	0,17
	Воспалительные болезни женских тазовых органов	4	0,48%	0,17
	Невоспалительные болезни женских тазовых органов	17	2,04%	0,74
	<b>Всего</b>	<b>47</b>	<b>5,63%</b>	<b>2,05</b>
R00–R99 <b>Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при исследованиях</b>	<b>Всего</b>	<b>10</b>	<b>1,20%</b>	<b>0,44</b>
S00–T98 <b>Травмы, отравления</b>	Переломы костей верхних и нижних конечностей	35	4,19%	1,53
	Другие внепозвоночные переломы	11	1,32%	0,48
	Поверхностные травмы	5	0,60%	0,22
	<b>Всего</b>	<b>51</b>	<b>6,11%</b>	<b>2,23</b>

При анализе возникновения медицинских событий **в группе органов дыхания** на различных препаратах отмечено: при приеме адалимумаба — 62 (22,5%) случая, ритуксимаба — 54 (19,6%), этанерцепта — 51 (18,5%), наименьшее число событий наблюдалось при приеме цертолизумаба пэгола — 4 (1,45%).

Наибольшее количество **новообразований** было выявлено в группе ритуксимаба — 6 (50,0%) случаев.

Среди **болезней системы кровообращения** наибольшее число событий было выявлено у пациентов, принимающих тоцилизумаб, — 29 (27,6%) случаев, среди которых было повышение артериального давления — 13 случаев, стенокардия напряжения — 5 случаев. На 2-м месте — 22 (20,9%) эпизода при приеме ритуксимаба. Наибольшее количество нарушений ритма сердца — по 5 эпизодов (4,70%) — зафиксировано при приеме ритуксимаба и этанерцепта.

Среди болезней **органов пищеварения** наибольшее количество наблюдалось в группе адалимумаба — 19 (22,4%), тоцилизумаба — 15 случаев (17,6%) и ритуксимаба — 14 (16,5%).

При анализе заболеваний костно-мышечного аппарата наибольшее количество событий отмечено в группе ритуксимаба — 26 (23,8%) событий, адалимумаба — 23 (21,1%) и этанерцепта — 19 (17%) событий (таблица 5).

На основании полученных данных отмечено, что болезни мочеполовой системы чаще встречались в группах приема этанерцепта, ритуксимаба, инфликсимаба, наибольшее количество болезней органов дыхания и уха — при приеме адалимумаба, ритуксимаба, этанерцепта, большая часть заболеваний имела инфекционный генез.

Наибольшее количество болезней глаз отмечено в группе приема ритуксимаба, органов пищеварения — у пациентов, принимающих адалимумаб, ритуксимаб и тоцилизумаб (таблица 5).

**Таблица 5.** Частота побочных явлений различных классов на фоне приема генно-инженерных и таргетных синтетических противовоспалительных препаратов

	<b>Абатацепт</b>	<b>Адалimumаб</b>	<b>Инфликсимаб</b>	<b>Ритуксимаб</b>	<b>Тофацитиниб</b>	<b>Тоцилизумаб</b>
<b>Число эпизодов лечения</b>	202	224	149	149	82	137
<b>Средняя длительность эпизода, дни</b>	1211±1313	1004±890	715±748	1302±888	703±602	1280±1099
<b>Болезни крови и кроветворных органов %</b>	0	0,1	0	0,1	0	0
<b>Болезни эндокринной системы %</b>	0,58	0,12	1,16	0,7	0	0,9
<b>Болезни глаза и его придаточного аппарата%</b>	0,9	1,04	0,9	1,4	0,46	0,7
<b>Болезни кожи и подкожной клетчатки%</b>	0,58	0,58	0,46	0,46	0	0,35
<b>Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани %</b>	1,5	2,7	1,4	3,0	0,23	1,4
<b>Болезни мочеполовой системы %</b>	0,7	0,9	1,04	1,16	0,23	0,58
<b>Болезни нервной системы %</b>	0	0,12	0	0,12	0	0,12
<b>Болезни органов дыхания %</b>	4,9	7,2	1,97	6,28	1,8	3,25
<b>Болезни органов пищеварения %</b>	1,39	2,2	0,8	1,62	0	1,74
<b>Болезни системы кровообращения %</b>	2,09	1,16	1,39	2,56	0,23	3,37
<b>Болезни уха и сосцевидного отростка %</b>	0	0,23	0	0,35	0	0,12
<b>Некоторые инфекционные и паразитные болезни %</b>	0,58	0,7	0,23	0,23	0,12	0,58

*Окончание таблицы 5*

	Абагацепт	Адалimumаб	Инфликсимаб	Ригуксимаб	Тофацитиниб	Тоцилизумаб	Цертолизумаба пэгол	Этанерцепт
<b>Новообразования %</b>	0,12	0,23	0	0,7	0	0,23	0	0
<b>Психические расстройства и расстройства поведения %</b>	0,23	0,12	0	0	0,12	0	0	0
<b>Симптомы, признаки и отклонения от нормы выявленные при исследованиях %</b>	0,35	0,12	0	0,12	0	0,12	0,23	0,23
<b>Травмы, отравления %</b>	0,46	1,2	0,9	1,2	0,23	1,04	0,12	0,58

На основании анализа отмечено, что наиболее частыми медицинскими событиями были болезни органов дыхания, болезни костно-мышечной системы и органов пищеварения.

### **3.3. Выявление предикторов возникновения инфекционных нежелательных явлений**

#### **3.3.1. Описание инфекционных осложнений**

При анализе сообщений пациентов о развитии инфекционных заболеваний большую часть составили инфекции дыхательных путей (таблица 6). Среди них: ОРВИ — 190 (57,0%) случаев, обострения хронического бронхита — 52 (15,6%), острый фарингит/тонзиллит — 14 (4,20%), пневмонии — 9 (2,70%) случаев. Обострение пиелонефрита отмечалось в 6 (1,80%) случаях. Другие инфекционные заболевания представлены циститом — 13 (3,90%) случаев, флегмоной и абсцессом — 4 (1,20%) случая, простая

герпетическая инфекция — 15 (4,50%) случаев, опоясывающий герпес — 7 (2,10%) случаев (таблица 6).

**Таблица 6.** Встречаемость инфекционных нежелательных явлений

<b>Инфекционное заболевание</b>	<b>Количество</b>	<b>На 100 пациенто-лет</b>
Конъюнктивит	10	0,44
Абсцесс кожи, фурункул и карбункул*	2	0,09
Рожа*	1	0,04
Флегмона*	2	0,09
Инфекционный артрит*	1	0,04
Пиелонефрит	6	0,26
Цистит	13	0,57
Бронхиты	52	2,27
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	190	8,30
Острый фарингит, тонзиллит	14	0,61
Пневмонии*	9	0,39
Периостит	1	0,04
Кариес	1	0,04
Болезни среднего уха и сосцевидного отростка	6	0,26
Хронический вирусный гепатит	1	0,04
Болезнь Лайма	1	0,04
Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса	15	0,65
Опоясывающий лишай	7	0,30
Ротавирусный энтерит	1	0,04

*\*Серьезные инфекционные НЯ.*

Среди инфекционных заболеваний было 15 СНЯ: абсцесс кожи — 2 (0,60%) случая, рожа — 1 (0,30%), флегмона — 2 (0,60%), пневмония — 9 (2,70%) случаев, которые потребовали госпитализации в круглосуточный стационар, а также парентерального введения антибактериальных препаратов.



### 3.3.2. Предикторы возникновения инфекционных нежелательных явлений

По данным однофакторного анализа были выявлены показатели, ассоциировавшиеся с риском возникновения инфекционных осложнений.

Выявление предикторов возникновения инфекционных осложнений проводилось путем оценки однофакторной связи их в рамках модели пропорционального риска Кокса. В модель вошли: принимаемый ГИБП, курение, объем курения, год включения в регистр, текущая доза ГК, доза принимаемого метотрексата, начало приема метотрексата, начало приема ГИБП, кишечная диспепсия в дебюте, боль в плечевых суставах в дебюте, боль в позвоночнике в дебюте РА, слабость, наличие синдрома Шегрена (таблица 7).

**Таблица 7.** Факторы, ассоциированные с риском инфекционных нежелательных явлений по данным однофакторного анализа

<b>Фактор</b>	<b>Направление связи</b>	<b>Значимость связи</b>
Текущая доза ГК	Увеличение дозы ГК связано с большим риском развития ИНЯ	0,000
Статус курения	У курящих пациентов риск ИНЯ увеличен	0,024
Синдром Шегрена	Наличие синдрома Шегрена значительно увеличивает риск ИНЯ	0,000
Доза метотрексата	Увеличение дозы метотрексата ассоциировано с высоким риском ИНЯ	0,013
Время начала приема метотрексата	Более позднее начало приема метотрексата связано с большим риском ИНЯ	0,020
Время начала приема ГИБП	Более позднее начало приема ГИБП увеличивает риск ИНЯ	0,015
Год включения в регистр	С каждым последующим годом включения риск развития ИНЯ уменьшается	0,009
Объем курения	Чем больше объем курения, тем больше риск развития ИНЯ	0,004
Кишечная диспепсия в дебюте заболевания	Кишечная диспепсия в дебюте заболевания ассоциируется с увеличением риска ИНЯ	0,014

Фактор	Направление связи	Значимость связи
Боль в плечевых суставах	У пациентов с болью в плечевых суставах в дебюте риска ИНЯ был выше	0,036
Боль в позвоночнике в дебюте	Боль в позвоночнике в дебюте ассоциировалась с большим риском развития ИНЯ	0,013
Слабость	Слабость в дебюте увеличивает риск развития ИНЯ	0,047
Таргетный препарат	Используемый таргетный препарат также показал значимую корреляцию с риском развития ИНЯ	0,001
Возраст	С возрастом риском развития ИНЯ увеличивается	0,015
Ревматоидные узелки	У пациентов с ревматоидными узелками риск развития ИНЯ был выше	0,001

*Примечание:* ИНЯ — инфекционное НЯ.

Далее из перечисленных показателей путем прямого пошагового отбора в рамках многофакторной модели пропорционального риска Кокса были выделены взаимонезависимые факторы, достоверно связанные с риском развития инфекционных НЯ.

Увеличение дозы метотрексата на каждый 1 мг ассоциировалось с возрастанием риска возникновения инфекционных НЯ на 3,5%. Высокие дозы ГК ассоциированы с высоким риском инфекционных осложнений ( $p=0,000$ ). Увеличение дозы приема ГК на каждый 1 мг увеличивает риск возникновения инфекций на 8,7%. Также выявлена корреляционная зависимость от возраста: риск возникновения инфекционных НЯ увеличивается на 1,4% с каждым годом ( $p=0,015$ ). Интересным представляется снижение риска развития инфекций у пациентов с каждым годом включения в исследование ( $p=0,009$ ); таблица 8.

**Таблица 8.** Взаимонезависимые достоверные предикторы риска инфекционных нежелательных явлений

Предиктор	ОР (e <sup>B</sup> )	95% ДИ	
		нижняя	верхняя
Курящие/курящие ранее	1,76/1,32	1,60/1,26	1,93/1,38
Текущая доза метотрексата	1,035	1,018	1,05
Текущая доза ГКС	1,087	1,044	1,131
Ревматоидные узелки	1,371	1,044	1,800
Возраст	1,014	1,004	1,024
Год включения в регистр	0,842	0,790	0,898

*Примечание:* ГКС – глюкокортикоидные средства.

При сравнении таргетных препаратов наибольший риск возникновения инфекционных НЯ отмечен у ритуксимаба, ОР (в сравнении с этанерцептом) составил 1,82 (ДИ 1,26–2,64), у тофацитиниба ОР составил 1,43 (ДИ 0,85–2,39), у адалимумаба 1,14 (ДИ 0,81–1,59). Наименьший риск возникновения инфекционных НЯ — у цертолизумаба пэгола 0,75 (ДИ 0,32–1,76) и тоцилизумаба 0,73 (ДИ 0,48–1,09), однако отличие их от этанерцепта были незначительны и не достигали статистических различий (таблица 9).

**Таблица 9.** Влияние таргетных препаратов на развитие риска инфекционных нежелательных явлений

Предиктор	ОР (e <sup>B</sup> )	95% ДИ	
		нижняя	верхняя
Таргетные препараты			
Тоцилизумаб	0,725*	0,480	1,097
Цертолизумаба пэгол	0,754*	0,322	1,765
Абатацепт	1,102*	0,747	1,626
Инфликсимаб	1,122*	0,638	1,972
Адалимумаб	1,139*	0,813	1,597

Голимумаб	1,147*	0,157	8,400
Тофацитиниб	1,428*	0,851	2,396
Ритуксимаб	1,821*	1,256	2,641

*\*В сравнении с этанерцептом.*

### **3.4. Выявление предикторов возникновения серьезных нежелательных явлений**

#### **3.4.1. Описание наблюдавшихся серьезных нежелательных явлений**

В анализ было включено 27 СНЯ (таблица 10). Два НЯ привели к смерти пациентов, к ним относятся инфаркт миокарда и рак легкого.

ОИМ в 1-м случае развился через 13 мес от начала применения ритуксимаба, во 2-м случае — через 36 мес этанерцепта.

Инфаркт головного мозга в 1 случае развился при приеме ритуксимаба через 49 мес после первой инфузии, в 2 других случаях — при приеме тофацитиниба в дозе 5 мг × 2 раза в сутки через 15 и 32 мес приема.

В 1 случае рак легких, приведший к гибели пациента, был выявлен через 12 мес применения абатацепта.

Внебольничные пневмонии в 2 случаях развились на фоне использования ритуксимаба через 11 и 32 мес после начала терапии, в 1 случае — через 57 мес от начала терапии абатацептом, в 1 случае — на фоне приема цертолизумаба пэгола через 34 мес, в 2 случаях — на фоне приема этанерцепта через 20 и 51 мес от начала приема, в 2 случаях — на фоне приема тофацитиниба через 2 и 9 мес терапии и в 1 случае — на тоцилизумабе с длительностью приема 192 мес.

Абсцесс кожи развился у 2 пациентов, принимавших адалимумаб в течение 24 мес и ритуксимаб в течение 192 мес. Рожистое воспаление развилось у 1 пациентки во время приема адалимумаба в течение 42 нед.

Флегмона бедра развилась у 2 пациентов с назначением этанерцепта в течение 28 мес и тофацитиниба в течение 10 мес. Остеомиелит костей таза развился у 1 пациентки, принимающей адалимумаб в течение 15 мес. Спинальный стеноз был выявлен и прооперирован у пациентки, принимающей адалимумаб в течение 18 мес. Обострение хронического пиелонефрита выявлено у 1 пациента, принимающего этанерцепт в течение 60 мес. Перелом шейки бедра был у 1 пациента, принимающего адалимумаб в течение 62 мес (таблица 10).

**Таблица 10.** Встречаемость серьезных нежелательных явлений

Заболевание	Количество	На 100 пациенто-лет
ОИМ	2*(1)	0,08
Инфаркт мозга	3	0,13
Сг молочной железы неуточненной части	1	0,04
Сг легких	1*	0,04
Эмболия и тромбоз других вен	1	0,04
Пневмонии	<b>9</b>	<b>0,39</b>
Абсцесс кожи, фурункул и карбункул	2	0,08
Рожа	1	0,04
Флегмона других отделов конечностей	2	0,08
Пиогенный артрит	1	0,04
Спинальный стеноз	2	0,08
Хронический пиелонефрит, обострение	1	0,04
Перелом шейки бедра	1	0,04

*Примечание:* Сг — рак; \*СНЯ, повлекшие за собой смертельный исход.

За время исследования наблюдалось 4 летальных исхода, причину 2 из них уточнить не удалось.

### 3.4.2. Выявление факторов, ассоциирующихся с риском серьезных нежелательных явлений по данным однофакторного анализа

На основании однофакторного анализа были получены данные, которые показали наибольшую ассоциацию с риском развития СНЯ. Факторами, ассоциировавшимися с увеличением риска развития СНЯ, были: объем курения ( $p=0,001$ ), статус курения ( $p=0,024$ ), синдром Шегрена ( $p=0,000$ ), доза метотрексата ( $p=0,000$ ), время начала приема метотрексата ( $p=0,020$ ), время начала приема ГИБП ( $p=0,015$ ). Фактором, ассоциированным с меньшим риском развития СНЯ, был год включения ( $p=0,009$ ); таблица 11.

**Таблица 11.** Факторы, ассоциированные с риском серьезных нежелательных явлений по данным однофакторного анализа

<b>Фактор</b>	<b>Направление связи</b>	<b>Значимость связи</b>
Объем курения	При увеличении объема курения риск возникновения СНЯ выше	0,001
Статус курения	У курящих пациентов риск СНЯ увеличен	0,024
Синдром Шегрена	Наличие синдрома Шегрена значительно увеличивает риск СНЯ	0,000
Доза метотрексата	Высокие дозы метотрексата ассоциированы с высоким риском СНЯ	0,000
Время начала приема метотрексата	Более позднее начало приема метотрексата увеличивает риск СНЯ	0,020
Время начала приема ГИБП	Более позднее начало приема ГИБП увеличивает риск СНЯ	0,015
Год включения в регистр	С каждым последующим годом включения риск развития СНЯ уменьшается	0,009

### 3.4.3. Выявление взаимонезависимых достоверных предикторов риска серьезных нежелательных явлений

Прямой пошаговый отбор переменных в рамках регрессионной модели пропорционального риска по Коксу из представленных в предыдущем разделе показателей выделены переменные взаимонезависимо и достоверно связанные с риском развития СНЯ. К ним относятся статус курения (вероятность возникновения СНЯ повышается у курящих или ранее курящих лиц). ОР составил 3,556 и 3,382 соответственно в сравнении с никогда не курившими пациентами. Прием ГК дозозависимо увеличивает риск СНЯ. Так, каждый принимаемый миллиграмм ГК (в пересчете на преднизолон) ассоциируется с увеличением риска СНЯ на 16% ( $p=0,000$ ); таблица 12.

**Таблица 12.** Факторы, ассоциировавшиеся с риском серьезных нежелательных явлений по данным однофакторного анализа

Предиктор	ОР ( $e^B$ )	95% ДИ	
		нижняя	верхняя
Курящие/курящие ранее	3,556/3,382	3,109/3,115	4,067/3,671
Текущая доза ГК	1,157	0,691	1,003
Год включения в регистр	0,832	0,790	0,898

Таким образом, независимо значимыми предикторами оказались: год включения в регистр (с каждым последующим годом вероятность СНЯ уменьшалась на 17% ( $p=0,000$ )), курение и увеличение дозы приема ГК ( $p=0,000$ ).

## Клиническое наблюдение 1

Среди серьезных нежелательных явлений также наблюдалось поражение сердечно-сосудистой системы.

Пациентка, 56 лет, страдает РА, серопозитивным, РФ+, АЦЦП+, поздняя клиническая стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия 4), с системными проявлениями (эписклерит, ливедо-ангиит). Функциональная недостаточность 2-й степени. Находилась на постоянной терапии лефлуномидом 20 мг/сут и метилпреднизолоном 4 мг/сут. В 2017 г. ввиду высокой активности заболевания в терапию добавлен тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день. В феврале 2019 г. внезапно отметила слабость в правой верхней конечности, нарушение речи (стала неразборчивой). По скорой медицинской помощи пациентка госпитализирована в неврологический стационар с диагнозом: инфаркт головного мозга в вертебро-базилярном бассейне. Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. При осмотре: сознание ясное; поля зрения сохранены; парез верхней косой мышцы OS, глазное яблоко отклонено кверху и кнутри, диплопия по вертикальной оси; лицо симметрично; болевая гипестезия в левой половине лица; дизартрия; правосторонний гемипарез со снижением силы; сухожильные рефлексы D>S; рефлекс Бабинского с 2 сторон, четче справа; левосторонняя гемиатаксия. При обследовании по данным компьютерной томографии головного мозга — признаки корковой атрофии. По данным ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей тромбозов не выявлено. Отек подкожно-жировой клетчатки нижних конечностей. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий — признаки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, без гемодинамически значимых препятствий на экстракраниальном уровне. В



лабораторных анализах отмечено снижение уровня гемоглобина до 96 г/л, ускорение скорости оседания эритроцитов 55 мм/ч.

Спустя несколько месяцев в июле 2019 г. эксперты FDA проанализировали результаты крупного РКИ и вынесли предупреждение о повышенном риске образования тромбов и смерти при приеме тофацитиниба в дозе 10 мг дважды в день.

Таким образом, терапия тофацитинибом у пациентки была отменена и после восстановления пациентки после перенесенного инфаркта головного мозга произведена смена терапии на другой ГИБП — ритуксимаб.

### **3.5. Прогнозирование прекращения лечения вследствие нежелательного явления**

#### **3.5.1. Описание нежелательных явлений, вызвавших прекращение лечения**

В процессе исследования выявлено 146 случаев прекращения приема ГИБП ввиду нежелательных реакций. Структура их представлена в таблице 13.

Большую часть НЯ составили инфекционные — 35 (24%) случаев, из них — инфекции дыхательных путей (пневмонии, бронхиты, острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, отиты) встречались в 17 (11,6%) случаях, инфекции мягких тканей (флегмоны, бурситы, перипротезные инфекции) — в 8 (5,5%), обострение хронических инфекций (Herpes simplex, Herpes zoster, хронический вирусный гепатит С) — в 6 (4,1%), туберкулез — в 1 (0,7%), инфекции мочевых путей (хронический пиелонефрит, инфекции неуточненной локализации) — в 3 (2,1%) случаях.

На 2-м месте по НЯ, вызвавшим прекращение терапии, стали аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница,

анафилактический шок), суммарно составившие 18 (12,3%) случаев. Кожные реакции (дерматит, экзема, сыпь, псориаз) зарегистрированы в 24 (6,4%) эпизодах, инфузионные реакции — в 12 (8,2%) эпизодах.

Другими причинами, приведшими к отмене таргетной терапии, стали болезни печени (повышение трансаминаз, лекарственный гепатит) в 7 (4,8%) случаях, болезни почек (нефропатия, повышение уровня креатинина) — в 6 (4,1%), поражение кроветворной системы (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) — в 8 (5,5%), стоматиты (стоматит, афтозный стоматит, буллезный стоматит) — в 3 (2,1%), ревматоидные узлы (ускоренный нодулез) — в 3 (2,1%), аутоиммунные проявления (волчаночноподобный синдром, полимиозит, алопеция, васкулит) — в 5 (3,4%), смерть — в 4 (2,7%), другие НЯ (боль в грудной клетке, артериальная гипертензия, потеря сознания, неспецифическое легочное поражение, травма, дорсопатия, миалгия, ОИМ, нарастание сердечной недостаточности, переломы позвонков, амиотрофии, нейросенсорная тугоухость, адентия, онихомикоз, холестаза, лимфома, тромбоэмболия легочной артерии, тошнота) — в 21 (14,4%) случае (таблица 13).

**Таблица 13.** Нежелательные явления, приведшие к отмене терапии

<b>НЯ</b>		<b>Количество (%)</b>
Инфекции дыхательных путей	Пневмония, острый бронхит, ОРВИ, синусит, отит	17 (11,6%)
Инфекции мягких тканей	Флегмона, бурсит, перипротезная инфекция	8 (5,50%)
Обострение хронических вирусных инфекций	Опоясывающий герпес, хронический вирусный гепатит С, реактивация, вирус простого герпеса	6 (4,10%)
Туберкулез легких		1 (0,70%)

НЯ		Количество (%)
Инфекции мочевыделительной системы	Хронический пиелонефрит, неуточненная инфекция мочевыделительной системы	3 (2,10%)
Кожные реакции	Дерматит, экзема, сыпь, псориаз	24 (6,40%)
Аллергические реакции	Ангионевротический отек, анафилактическая реакция	18 (12,3%)
Инфузионные реакции	Анафилактическая реакция, гипотония, гипертонический криз	12 (8,20%)
Заболевания печени	Повышение уровня трансаминаз, лекарственно-индуцированный гепатит	7 (4,80%)
Поражение кроветворной системы	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения	8 (5,50%)
Стоматит	Стоматит, афтозный стоматит, буллезный стоматит	3 (2,10%)
Внесуставные проявления РА	Ревматоидные узелки	3 (2,10%)
Аутоиммунные проявления	Волчаночноподобный синдром, полимиозит, алопеция, васкулит	5 (3,40%)
Другие	Боль в груди, артериальная гипертензия, положительный Диаскин-тест, неспецифическое поражение легких, травма, дорсопатия, миалгия, ОИМ, сердечная недостаточность, амиотрофия, адентия, холецистит, онихомикоз, лимфома, тромбоэмболия легочной артерии, тошнота	21 (14,4%)
Смерть		4 (2,70%)

### 3.5.2. Факторы, ассоциирующиеся с прекращением лечения из-за нежелательных явлений по данным однофакторного анализа

Первым этапом методом Каплана–Майера были отобраны показатели, которые демонстрировали наибольшую корреляционную зависимость со временем отмены препарата. Они представлены в таблице 14.

Было выявлено, что уровень образования имел связь с выживаемостью терапии (чем выше образование, тем лучше удержание на терапии;  $p=0,022$ ).

Пациенты с кишечными симптомами демонстрировали худшее удержание на терапии ( $p=0,002$ ). У пациентов с болями в позвоночнике также отмечалось худшее удержание на терапии ( $p=0,015$ ). Пациенты, получающие метотрексат или гидроксихлорохин, лучше удерживались на терапии ( $p=0,003$ ). Пациенты с ревматоидными узелками имели наибольший риск отмены терапии ( $p<0,001$ ). Продолжительность утренней скованности коррелировала с высоким риском отмены препарата ( $p=0,05$ ). Увеличение дозы метотрексата ассоциировалось с низким риском отмены ( $p=0,009$ ). Связи между риском отмены по НЯ и наличием серопозитивности по РФ и статусом по АЦЦП выявлено не было (таблица 14).

**Таблица 14.** Факторы-кандидаты, продемонстрировавшие значимую связь с риском отмены из-за нежелательного явления по данным однофакторного анализа

<b>Фактор</b>	<b>Направление связи</b>	<b>Значимость связи, p</b>
Образование	Чем выше образование, тем лучше удержание на терапии	0,022
Кишечные симптомы в дебюте РА	Пациенты с кишечными симптомами демонстрировали худшее удержание на терапии	0,022
Боли в спине в дебюте заболевания	У пациентов с болями в спине отмечалось худшее удержание на терапии	0,015
Применяемая базисная противовоспалительная терапия	Пациенты, получающие метотрексат или гидроксихлорохин лучше удерживались на терапии	0,003
Ревматоидные узелки	Пациенты с ревматоидными узелками имели больший риск отмены терапии	<0,001
Утренняя скованность	Увеличение утренней скованности ассоциировано с высоким риском отмены препарата	0,05
Доза метотрексата	Увеличение дозы метотрексата ассоциировано с низким риском отмены	0,009
Доза ГК	Повышение дозы ГК имело прямую дозозависимую связь с высоким риском отмены	0,001

### 3.5.3. Взаимонезависимые достоверные предикторы

На 2-м этапе анализа из представленных выше показателей методом прямого пошагового отбора в рамках регрессионной модели риска по Коксу были отобраны взаимонезависимые значимые предикторы риска отмены терапии из-за НЯ. Полученные факторы были включены в модель пропорционального риска по Коксу.

Наличие ревматоидных узелков ( $p < 0,001$ ), увеличение дозы ГК ( $p < 0,001$ ), уменьшение дозы метотрексата ( $p = 0,009$ ) являются значимыми независимыми факторами увеличения риска отмены препаратов ввиду развития НЯ.

Увеличение дозы приема ГК на каждый 1 мг увеличивает риск отмены терапии на 8,7%. Уменьшение приема метотрексата на каждый 1 мг увеличивает риск отмены ГИБП на 3%. Анализ данных проводился на каждый миллиграмм изменения дозы, при расчете приема ГК ОР составил 1,087, что при перерасчете на процентный коэффициент составляет 8,7%, при расчете дозы метотрексата ОР составил 0,970, что при перерасчете на процентный коэффициент составляет 3%.

Используемый таргетный препарат также показал значимую корреляцию с риском отмены по НЯ. ОР (в сравнении с этанерцептом) у инфликсимаба составил 6,57 (95% ДИ 3,69–11,73), у цертолизумаба пэгола — 2,61 (95% ДИ 1,23–5,56), у абатацепта — 1,23 (95% ДИ 0,65–2,30), у адалимумаба — 1,37 (95% ДИ 0,75–2,50), у ритуксимаба — 0,56 (95% ДИ 0,26–1,20), у тофацитиниба — 0,46 (95% ДИ 0,15–1,40), у тоцилизумаба — 0,77 (95% ДИ 0,37–1,60).

Относительно высокий риск прекращения приема инфликсимаба был связан в большей степени с возникновением инфузионных реакций и

инфекционных осложнений, прекращение приема цертолизумаба пэгола было связано с инфекционными осложнениями (таблица 15).

**Таблица 15.** Предикторы прекращения таргетной терапии по нежелательным явлениям

Предиктор	ОР (e <sup>B</sup> )	95% ДИ для ОР (e <sup>B</sup> )	p
Доза ГК (в пересчете на преднизолон)	1,087	(1,046–1,129)	<0,001
Ревматоидные узелки	1,433	(1,203–1,707)	<0,001
Доза метотрексата	0,970	(0,948–0,992)	0,009
<b>Таргетный препарат</b>			
Абатацепт	1,187*	(0,632–2,230)	<0,001
Адалимумаб	1,364*	(0,749–2,483)	<0,001
Инфликсимаб	6,467*	(3,629–11,525)	<0,001
Ритуксимаб	0,547*	(0,257–1,166)	<0,001
Тофацитиниб	0,454*	(0,152–1,351)	<0,001
Тоцилизумаб	0,748*	(0,359–1,559)	<0,001
Цертолизумаба пэгол	2,561*	(1,206–5,440)	<0,001

\*В сравнении с этанерцептом.

Таким образом, взаимонезависимыми достоверными предикторами отмены терапии из-за НЯ являются наличие ревматоидных узелков (p<0,001), увеличение дозы ГК (p<0,001), уменьшение дозы метотрексата (p=0,009), а также принимаемый препарат (инфликсимаб и цертолизумаба пэгол).

Полученные данные были преобразованы в формулу для расчета риска отмены ГИБП по НЯ.

ОР отмены ГИБП по НЯ = ОР (e<sup>B</sup>) учитывая дозу метотрексата × ОР (e<sup>B</sup>) учитывая дозу ГК (ПЗ) × ОР (e<sup>B</sup>) учитывая наличие РУ

Так, например, минимальное расчетное значение ОР отмены ГИБП по НЯ будет 0,466 при условии, если прием метотрексата в дозе 25 мг/нед, отсутствует применение ГК и нет ревматоидных узелков:  $0,970^{25} \times 1,087^0 \times 1,433^0 = 0,466$ .

Если предположить, что пациент с наличием ревматоидных узлов не принимает метотрексат и принимает преднизолон 10 мг/сут, то максимальный расчетный ОР отмены ГИБП по НЯ будет равен 3,25:  $0,970^0 \times 1,087^{10} \times 1,433^1 = 3,25$ .

В нашей когорте можно считать средним риском отмены ГИБП (примерно равным 1), таковой у пациентов, использующих метотрексат 15 мг/нед (средняя арифметическая доза в когорте), преднизолон 6,25 мг/сут (среднее значение в когорте) и не имеющих ревматоидных узелков (72,1% больных их не имело). Таким образом, данную формулу можно использовать для расчета возможного риска отмены ГИБП у пациентов с РА для персонализации таргетной иммуносупрессивной терапии.

### **3.6. Клинический анализ случаев серьезных инфекционных осложнений**

Клинический анализ случаев серьезных инфекционных НЯ был проведен на основании доступной медицинской документации (выписные эпикризы, записи осмотров и консультаций в амбулаторных картах). Он показывает, что наблюдаемые события существенно не отличались по основным показателям от аналогичных заболеваний у пациентов в общей популяции.

**Таблица 16.** Случаи серьезных инфекционных осложнений

Нозология	Возраст развития заболевания	Первые симптомы	Время установления диагноза с момента первых симптомов	Метод установки диагноза	Лечение	Продолжительность госпитализации
Пневмония	С., 19 лет, муж.	Сухой кашель, общая слабость, t 38°C	7 дней	Лейкоцитоз $10,1 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 107, Рг ОГК: прикорневая левосторонняя полисегментарная пневмония	Левифлоксацин, меропенем, цефотаксим 4 г в/м	21 к/д
Пневмония	Б., 28 лет, жен.	Кашель с мокротой, t 39,5°C, озноб, слабость	7 дней	Рг ОГК, аускультативно влажные мелкопузырчатые хрипы, перкуторно притупление звука в нижних отделах, СРБ 58 нг/мл	Цефдиторен, левифлоксацин	2 к/д, до госпитализации 4 дня лечение амбулаторно
Пневмония	К., 60 лет, жен.	Слабость	Выявлено по МСКТ при плановой госпитализации	МСКТ ОГК: очаговая субсегментарная бронхопневмония	Левифлоксацин	15 к/д



Нозология	Возраст развития заболевания	Первые симптомы	Время установления диагноза с момента первых симптомов	Метод установки диагноза	Лечение	Продолжительность госпитализации
Пневмония	П., 56 лет, муж.	Слабость, t 39,5°C, кашель	20 дней	Аускультация: влажные мелкосреднепузырчатые хрипы справа, перкуторно притупление, Рг ОГК, лейкоцитоз $11,2 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 137	Цефтриаксон, левофлоксацин, амикацин	14 к/д
Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus Aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	С., 65 лет, жен.	Угнетение сознания одышка, гипоксемия	1 день	Лейкоцитоз $12,2 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 417, МСКТ: двусторонняя пневмония, посев мокроты	ИВЛ, трахеостомия, левофлоксацин, меропенем	37 к/д
Пневмония	П., 61 год, муж.	Кашель с отделением зеленоватой мокроты	5 дней	МСКТ: полисегментарная двусторонняя бронхопневмония	Амоксициллин + клавулановая к-та, левофлоксацин	15 к/д

Нозология	Возраст развития заболевания	Первые симптомы	Время установления диагноза с момента первых симптомов	Метод установки диагноза	Лечение	Продолжительность госпитализации
Пневмония	П., 61 год, муж.	Кашель с отделением зеленоватой мокроты	5 дней	МСКТ: полисегментарная двусторонняя бронхопневмония	Амоксициллин + клавулановая к-та, левофлоксацин	15 к/д
Абсцесс	М., 56 лет, жен.	Боль и отек 3 пальца левой кисти	5 дней	Осмотр: рана с признаками флюктуации и гнойным отделяемым	Вскрытие и дренирование абсцесса, цефтриаксон	20 к/д
Абсцесс	Р., 20 лет, жен.	Болезненное образование в подмышечной области слева	7 дней	В подмышечной области инфильтрат до 1 см, кожа гиперемирована, симптом флюктуации	Амоксициллин/клавулонат	4 к/д
Флегмона	Я., 54 года, жен.	Болезненное уплотнение передней поверхности бедра	5 дней	Лейкоцитоз $11 \times 10^9/\text{л}$ , осмотр: на поверхности бедра болезненный инфильтрат $10 \times 10$ см с симптомом флюктуации	Вскрытие и дренирование флегмоны, амикацин + ампициллин + сульбактам	13 к/д

Нозология	Возраст развития заболевания	Первые симптомы	Время установления диагноза с момента первых симптомов	Метод установки диагноза	Лечение	Продолжительность госпитализации
Флегмона	Б., 64 года, жен.	Рана левой пяточной области с гнойным отделяемым, t 38,5°C	6 дней	СРБ 177 нг/мл лейкоцитоз $11 \times 10^9/\text{л}$ , на голени очаг $10 \times 7$ см, флюктуацией, рана с гноетечением	Вскрытие и дренирование флегмоны, амоксициллин + клавулановая кислота	24 к/д
Пиогенный артрит/остеомиелит	Д., 52 года, жен.	Незаживающие раны I пальца правой стопы, повышение температуры	1 мес	На правой стопе расхождение раны до 4 см, отложение фибрина, Rg: в области 2 плюсовой кости участки деструкции	Иссечение свищевого хода, некрсеквестрэктомия, санация	1 к/д
Пиелонефрит	С., 62 года, жен.	t 39°C, жар, озноб, потливость, тошнота, рвота	2 дня	t 37,7°C, лейкоцитоз $13,1 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 159 нг/мл, анализ мочи по Нечипоренко — лейкоциты 4000 л/мл	Цефтриаксон	10 к/д

*Примечание:* МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, Rg – рентгенография.

В наблюдаемой когорте не было случаев с необычно долгим диагностическим периодом (исключением можно считать случай 1, когда пневмония была диагностирована через 21 день после первых симптомов заболевания). Не было наблюдений, в которых можно было бы заподозрить оппортунистические инфекции. Не было случаев резистентности к стандартному для соответствующих заболеваний лечению.

Наиболее тяжелый случай был у пациентки 65 лет. Больная поступила в стационар в крайне тяжелом состоянии, в состоянии оглушения без продуктивного контакта, потребовалась ИВЛ с дальнейшей трахеостомией. В общей сложности пациентка провела в стационаре 37 к/д (таблица 16).

Примерами развития серьезных инфекционных НЯ у пациентов с РА, получающих таргетное иммуносупрессивное лечение, могут быть следующие наблюдения.

## **Клиническое наблюдение 2**

Пациентка С., 1989 г. рождения. Страдает РА с августа 2015 г. С января 2016 г. получала лечение метотрексатом в дозе 15 мг/нед подкожно в комбинации с гидроксихлорохином 200 мг/сут, сохранялась высокая активность заболевания. С декабря 2016 по декабрь 2018 г. принимала комбинированную терапию: метотрексат 15 мг 1 раз в неделю парентерально, этанерцепт 50 мг/нед парентерально, гидроксихлорохин 200 мг/сут, сульфасалазин 1000 мг/сут изначально с положительной динамикой. Осенью 2018 г. отмечала ухудшение самочувствия в виде усиления суставного синдрома, в связи с чем произведена коррекция терапии. С декабря 2018 по сентябрь 2019 г. этанерцепт заменен на абатацепт 750 мг в/в 1 раз в месяц. В сентябре 2019 г. — смена абатацепта на голимумаб 50 мг/мес подкожно с хорошей эффективностью и переносимостью. Осенью 2019 г. в течение нескольких дней пациентка страдала необычной для нее длительной головной болью, после чего отметила повышение температуры тела до 38°C, сухой кашель. Пациентка на дому осмотрена терапевтом, назначен левофлоксацин

500 мг/сут, который пациентка принимала в течение 6 дней с недостаточным эффектом. У нее сохранялись фебрильная лихорадка, сухой кашель. Бригадой скорой медицинской помощи больная была госпитализирована в круглосуточный стационар. При аускультации у пациентки отмечалось жесткое дыхание, ослабленное слева, хрипы не выслушивались. В анализах крови лейкоциты  $9,5 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 104 мг/л, остальные показатели в норме. По данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) в проекции прикорневого отдела левого легочного поля наблюдается крупный фокус инфильтрации. Корни не расширены. Рентгенологическая картина расценена как прикорневая левосторонняя полисегментарная пневмония. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости патологии не выявлено. Установлен диагноз: внебольничная левосторонняя очаговая пневмония, среднетяжелая. Дыхательная недостаточность — 0. Проводилась терапия: меропенем 1 г внутривенно 3 раза в день в течение 12 дней, далее цефотаксим 2 г внутримышечно 2 раза в день в течение 6 дней. На фоне проводимой терапии была достигнута нормализация температуры тела. По данным контрольной рентгенографии ОГК (проведенной через 12 и 19 дней) отмечена положительная динамика в виде уменьшения площади и плотности инфильтрации легочной ткани в проекции прикорневого отдела левого легкого. Длительность стационарного лечения составила 21 день.

Некоторой необычностью данного случая следует считать достижение клинического эффекта после 2 смен антибиотиков (левофлоксацин/цефотаксим/меропенем). Это может указывать на то, что, возбудитель пневмонии не относился к кругу наиболее часто выявляемых микроорганизмов (пневмококк, микоплазмы, хламидии, легионеллы, гемофильная палочка). В данном случае этиология пневмонии не была верифицирована, однако с учетом эффективности меропенема можно думать о бактериальной ее природе.

### Клиническое наблюдение 3

Пациентка Я., 54 года. На момент исследования пациентка в течение 10 лет страдает РА, серопозитивным, поздняя клиническая стадия, рентгенологическая стадия 4. Имеет осложнения в виде асептических некрозов локтевых костей, произведено эндопротезирование коленных суставов в 2009, 2010 гг. по поводу гонартроза 3–4-й степени. Принимает лефлуномид 20 мг/сут, тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки, метилпреднизолон 4 мг/сут. Среди сопутствующих заболеваний у пациентки имелись гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, носительство HCV-вируса. Пациентка с 2009 г. принимает Метипред 4 мг/сут, с 2016 г. принимает лефлуномид 10 мг/сут. В 2017 г. ввиду высокой клинико-лабораторной активности заболевания в лечение добавлен тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки.

В 2019 г. отметила появление болезненного уплотнения передненаружной поверхности правого бедра. Из анамнеза известно, что пациентке была выполнена операция в области шейных позвонков ввиду спинального стеноза, из-за чего длительное время находилась в положении лежа на спине и периодически инъекции проводились в область бедер. Через 3 нед стала отмечать появление болезненного уплотнения на передней поверхности правого бедра. При осмотре отмечалось повышение температуры тела до 37,4°C. По передненаружной поверхности правого бедра определяется болезненный инфильтрат 10×10 см с гиперемией и гипертермией кожи над ним с положительным симптомом флюктуации. Пациентка была госпитализирована с диагнозом «постинъекционная флегмона правого бедра». При обследовании в клиническом анализе крови лейкоцитоз —  $11 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — 117 г/л. По данным ультразвукового исследования мягких тканей: в области наибольшего уплотнения и гиперемии на глубине 16 мм визуализируется больших размеров эхонеоднородное жидкостное скопление неправильной формы с наличием густой взвеси, размерами не менее 100×20–26 мм, также к нему прилежит аналогичное по эхоструктуре жидкостное скопление 50×33 мм. Окружающие ткани уплотнены, повышенной

эхогенности с наличием линейных гипоэхогенных зон по типу отека. Пациентке диагностирована постинъекционная флегмона правого бедра.

Пациентке проведено оперативное лечение: вскрытие и дренирование флегмоны правого бедра, вторичная хирургическая обработка раны правого бедра, наложение вторичных швов. Назначена антибактериальная терапия: амикацин 500 мг в/м, ампициллин + сульбактам 1,5 г в/м в течение 13 дней. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение специалистов амбулаторного звена через 13 дней госпитализации.

Так как наиболее часто среди СНЯ выделялись пневмонии и инфекции мягких тканей, то первыми клиническими симптомами отмечены общая слабость, повышение температуры до фебрильных цифр, жар, озноб.

Пациенты с пневмонией жаловались также на кашель, как сухой, так и с отделением мокроты, в клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз 8,8–11,2 тыс. со сдвигом в сторону незрелых форм, повышение СРБ до 184,6–403,8 мг/л, диагноз подтверждался компьютерной томографией легких.

У пациентов с инфекциями мягких тканей были жалобы на наличие раны с гноетечением, болезненные уплотнения, при осмотре локального статуса отмечены инфильтраты с гипертермией, флюктуацией и гноетечением, в клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз 11,0 тыс., повышение СРБ до 177,6 мг/л.

У пациентки с острой недостаточностью мозгового кровообращения были жалобы на двоение в глазах, изменение речи, для уточнения диагноза проводилась компьютерная томография головного мозга. В анамнезе у пациентки имела место гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, проводилась терапия комбинированными гипотензивными препаратами.

Таким образом, при лечении ГИБП наиболее частыми НЯ являются инфекции, аллергические реакции, болезни печени и почек, которые нередко приводят к отмене таргетной терапии.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ современной медицинской литературы показывает, что НЯ, связанные с применением таргетных иммуносупрессоров, являются клинически значимой проблемой. По данным РКИ и исследований реальной клинической практики, наиболее серьезными и частыми среди этих НЯ оказываются инфекции. Определенное значение также могут иметь реакции лекарственной гиперчувствительности, которые могут послужить причиной отмены препарата. Меньшее клиническое значение имеют остальные категории НЯ.

Средняя частота НЯ при приеме ГИБП и тсБПВП, по данным различных регистровых исследований, составляет 35,5 на 100 пациенто-лет [76]. В нашей когорте она составила 37,46 на 100 пациенто-лет. По данным литературы, частота серьезных инфекций у пациентов с РА составляет 5,1 на 100 пациенто-лет [117]. В нашем исследовании серьезные инфекционные события наблюдались с частотой 0,65 на 100 пациенто-лет. Данный показатель был ниже в сравнении с другими исследованиями, что связано с небольшим их количеством. Нозологическая структура осложнений в целом и инфекционных осложнений в частности в изучаемой нами когорте существенно не отличалась от таковой в ранее опубликованных исследованиях. Так, в когортах, описанных *L. Quartuccio* и *R.F. van Vollenhoven*, также преобладали инфекции верхних и нижних дыхательных путей, за ними следуют болезни желудочно-кишечного тракта, сепсис, инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки, инфекции мочевыделительной системы [96, 132]. По данным Бразильского регистра BIOBADABRASIL, серьезные инфекции, связанные с применением ГИБП и тсБПВП, у пациентов с РА были преимущественно представлены инфекциями респираторного тракта и мочевыделительной системы [25].

В проанализированной нами когорте пациентов также наиболее часто встречались инфекционные заболевания. Эта же категория НЯ преобладала



среди серьезных осложнений лечения. Анализ структуры инфекционных событий продемонстрировал преобладание инфекций верхних и нижних дыхательных путей, за ними следовали герпетические инфекции, болезни кожи, инфекции мочеполовой системы.

В международных регистрах среди серьезных инфекций преобладают пневмонии, септический артрит, инфекции кожи [45, 138]. Частота инфекционных осложнений составила 76,9 (ритуксимаб) — 91,6 (инфликсимаб) на 100 пациенто-лет [69]. По нашим результатам, частота инфекционных осложнений была ниже и составила 14,5 на 100 пациенто-лет.

Основными НЯ, послужившими причиной отмены препаратов в нашем исследовании, были инфекционные заболевания, аллергические реакции на введение препаратов, лекарственный гепатит, значимые изменения показателей крови, стоматиты. Эта структура также соответствует причинам отмен препарат в других регистрах [21, 104].

В результате проведенного анализа были выявлены возможные предикторы развития инфекционных НЯ. Отмечено дозозависимое возрастание их риска, связанное с использованием ГК. Прием ГК также дозозависимо ассоциировался с риском СНЯ, которые в большинстве своем были инфекционными, а также вероятностью отмены таргетного препарата из-за побочных действий. Данные о связи применения ГК с инфекционными осложнениями, в том числе с серьезными, представлялись и ранее по результатам анализа многих регистров [16, 25, 65, 76, 77, 83, 138]. В то же время в доступной литературе отсутствуют доказательства ассоциации их с риском отмены препарата из-за НЯ. В одном из метаанализов, где отмечен высокий риск отмены ГИБП у пациентов, принимающих ГК ввиду неэффективности терапии, не было отмечено их связи с риском отмены по НЯ [83].

По результатам нашего анализа, применение метотрексата, независимо от ГК, ассоциировалось с повышением риска инфекционных осложнений. При этом связи использования метотрексата и риском развития серьезных

осложнений отмечено не было. Это позволяет полагать, что использование метотрексата связано преимущественно с повышенным риском инфекций верхних дыхательных путей и обострений простого герпеса, которые преобладали среди всех инфекционных НЯ и практически не влияет на степень их серьезности.

В то же время отмечено дозозависимое снижение риска отмены таргетного препарата вследствие НЯ у пациентов, получающих метотрексат. Последнее обстоятельство может быть связано с доказанной для метотрексата способностью снижать иммуногенность ГИБП, тем самым предотвращая реакции лекарственной гиперчувствительности [83].

Обращает внимание полное совпадение полученных нами данных и результатов в группе *G. Carrara и соавторов*, где показано, что риск развития инфекционных заболеваний увеличивался на 9% на каждый 1 мг преднизолона. Следует отметить, что наши данные были опубликованы на год ранее [23].

Литературные данные о влиянии сопутствующего лечения метотрексатом на риск НЯ от применения ГИБП и таргетных иммуносупрессоров у больных РА также неоднозначны. С одной стороны, имеются сообщения о возрастании риска инфекционных НЯ [76, 83]. С другой стороны, по данным *G. Carrara и соавторов*, применение метотрексата значительно уменьшало риск госпитализаций ввиду бактериальных инфекций (т.е. серьезных бактериальных инфекций) на 28% [23]. Эти данные в целом согласуются с полученными нами результатами: дозозависимое увеличение риска развития инфекционных заболеваний, при этом дозозависимое уменьшение риска отмены ГИБП и тсБПВП ввиду развития НЯ.

При использовании метотрексата также неоднократно подтверждалось снижение иммуногенности при назначении ГИБП. По данным метаанализа 17 проспективных когортных исследований показано, что образование антител к адалимумабу и инфликсимабу приводило к снижению терапевтического

эффекта на 68%, однако применение иммуносупрессоров (метотрексат, азатиоприн) значительно уменьшало данный эффект [46].

Важным независимым предиктором НЯ при применении ГИБП и тсБПВП у больных РА, по нашим данным, оказалось курение. Оно достоверно ассоциировалось с возрастанием риска и инфекционных событий, и СНЯ, и с риском отмены из-за развития НЯ. Данные о неблагоприятном влиянии курения на риск инфекционных СНЯ при применении ГИБП представлялись и ранее [25, 56]. Данных о связи курения с риском отмены препарата из-за НЯ нам обнаружить не удалось.

При анализе данных нашей когорты было обнаружено, что наличие ревматоидных узелков ассоциируется с риском инфекционных событий и с риском прекращения лечения из-за НЯ. Данных такого рода в литературе обнаружить не удалось. Однако такая связь представляется нам вполне вероятной. Так, показана связь формирования ревматоидных узелков с нарушением фагоцитоза, хемотаксиса нейтрофилов и выработки супероксида, т.е. признаками нарушения важнейших компонент врожденного иммунитета, что должно ассоциироваться с повышением риска ряда инфекций [14, 17].

Выявлена также связь риска инфекционных и серьезных событий, а также вероятности отмены таргетной терапии с годом включения пациента в исследование. Снижение риска осложнений лечения год от года может свидетельствовать о повышении эффективности мер, направленных на их предупреждение. Среди проанализированных сообщений из когортных и регистровых исследований мы не нашли упоминаний о таком факторе. Вероятнее всего выявленная связь отражает организационную особенность исследования: все результаты его анализа по мере их получения учитывались при принятии решений о назначении или смене таргетных препаратов, а также при их выборе.

Таким образом, снижение частоты осложнений, наблюдавшихся в регистре по мере его работы, могло стать результатом учета выявленных в нем же факторов риска.

По многочисленным исследованиям, немаловажным оказался факт длительности применения ГИБП и тсБПВП. Было отмечено, что наиболее высокий риск развития инфекционных НЯ в первые 3–12 мес их использования [13, 40, 45, 51, 55]. В нашем исследовании данный показатель не анализировался. Однако обнаружение более высокой частоты НЯ в первые месяцы применения препарата на самом деле может отчасти отражать и факт снижения частоты НЯ со временем во всей когорте в связи совершенствованием лечения. Кроме того, такие связи могут возникать в результате выбывания наиболее угрожаемых пациентов из-под наблюдения вследствие развития СНЯ и прекращения использования препарата.

Люди старшего возраста имеют больший риск развития инфекционных осложнений. В нашей когорте больных риск возникновения инфекционных НЯ увеличивался на 1,4% с каждым годом. Однако связи возраста с серьезными осложнениями и риском отмены препарата не наблюдалось. По данным литературы, позитивная корреляция между возрастом и развитием НЯ, преимущественно инфекционных, прослеживалась во многих исследованиях [23, 25, 65, 102, 108, 132].

В нашем исследовании были выявлены существенные различия между препаратами в отношении связанного с их применением риска различных НЯ. Так, риск инфекционных событий у пациентов, получающих ритуксимаб, был достоверно выше в сравнении с этанерцептом.

По данным литературы, включая метаанализы РКИ и данные регистров, цертолизумаба пэгол и инфликсимаб ассоциировались с большим риском развития инфекционных осложнений в сравнении с другими иФНО- $\alpha$ , также отмечена лучшая инфекционная безопасность абатацепта [25, 88, 117]. В нашем исследовании отмечалась численно более высокая частота инфекционных событий при применении инфликсимаба. Однако значимых различий с другими препаратами выявлено не было.

В большинстве когортных исследований, сравнивавших влияние таргетных препаратов на риск инфекционных осложнений, не выявлено

различий между ними [81, 124]. Однако, по данным *T.L. Michaud и соавторов*, были обнаружены более высокие риски развития инфекционных осложнений у пациентов, принимающих адалимумаб, цертолизумаба пэгол и инфликсимаб по сравнению с этанерцептом [88]. Полученные нами данные в целом соответствуют результатам РКИ и данных международных регистров.

Однако многие исследования, изучавшие инфекционную безопасность, были направлены на серьезные инфекционные осложнения, что привело к различию полученных результатов. Так, в исследовании *J.A. Singh* частота развития инфекционных осложнений при приеме цертолизумаба пэгола была достоверно выше, чем при применении адалимумаба и абатацепта, при этом адалимумаб ассоциировался с более высоким риском в сравнении с голимумабом [117]. В некоторых исследованиях отмечено повышение частоты инфекционных СНЯ при приеме адалимумаба и цертолизумаба пэгола [88, 115], однако другие авторы данный факт не подтвердили [107]. Такие различия можно объяснить тем, что разные препараты по-разному влияют на риск бактериальных и риск нетяжелых инфекционных заболеваний.

Наибольший риск отмены ГИБП ввиду НЯ по данным литературы был отмечен у инфликсимаба и цертолизумаба пэгола. Оба препарата демонстрировали риск отмены выше по НЯ в сравнении с этанерцептом [105]. По другим данным также было отмечено повышение риска отмены инфликсимаба ввиду развития НЯ в сравнении с этанерцептом и адалимумабом [62, 91, 110, 117]. По результатам нашего исследования, наибольший риск отмены наблюдался у пациентов, принимающих инфликсимаб и цертолизумаба пэгол, что соответствует данным, представленным в других регистрах. Наименьший риск отмены препаратов ввиду НЯ был при лечении ритуксимабом, тоцилизумабом и абатацептом. Учитывая наибольшую длительность приема абатацепта и наименьший риск отмены абатацепта ввиду НЯ, данный препарат также можно считать одним из более безопасных.

По данным регистра BSRBR-RA, статистически значимо риск серьезных инфекционных заболеваний повышался при приеме тоцилизумаба в сравнении с этанерцептом [67]. В регистре BIOBADABRASIL применение адалимумаба было ассоциировано с меньшим риском развития инфекционных СНЯ в сравнении с инфликсимабом, при этом различия между этанерцептом и инфликсимабом не наблюдались. В исследовании *J.A. Singh* прием цертолизумаба пэгола ассоциировался со значимым повышением риска СНЯ [117]. По результатам анализа медицинских баз данных 3152 пациентов пожилого возраста в США, отмечен одинаковый риск развития инфекционных бактериальных НЯ при лечении ритуксимабом, абатацептом и этанерцептом [38]. В метаанализе, проведенном *J.A. Singh*, также не выявлено достоверной разницы влияния различных ГИБП на СНЯ, однако статистически значимо отличался цертолизумаба пэгол [117]. По нашим данным, достоверных различий по препаратам не было, однако это может быть обусловлено небольшим их количеством.

К особенностям данного исследования, которые могли отразиться на его результатах и которые позволили получить принципиально новую информацию, следует отнести значительный объем наблюдения (2288,2 пациенто-лет), сопоставимый со многими региональными и национальными регистрами и большими многоцентровыми когортами. В регистре заложено глубокое клиническое описание пациентов, позволяющее искать связь НЯ с широким кругом показателей, в том числе с особенностями протекания заболевания.

Ведение пациентов, включенных в исследование, проводилось под контролем единого органа (Комиссии по контролю за применением ГИБП, действующей на основании приказа Департамента здравоохранения г. Москвы №415 от 28.02.2014), которая последовательно применяла принципы лечения Treat to Target. Результаты анализа исследования учитывались в работе комиссии.

В данном исследовании имел место необычно тщательный учет НЯ, который включал регистрацию в том числе малые инфекционные события, не анализировавшиеся в большинстве других наблюдательных исследований. В данной работе на момент анализа наблюдались около 90% пациентов, получающих таргетные препараты по поводу РА в счет бюджетных средств по городу Москве. Соответственно, в ней представлены все использовавшиеся в регионе препараты.

К ограничениям исследования стоит отнести относительно небольшое количество серьезных событий, которое ограничило возможности проведения поиска их предикторов.

Проведенное нами исследование и результаты его анализа дают определенные направления для стратификации риска пациентов по инфекционным НЯ, СНЯ, а также риску отмены ввиду развития НЯ. На основании этих предикторов, сопоставляя их с риском связанного с препаратом, можно выбрать более безопасный. Например, у пациентов с высокой частотой вирусных инфекций более безопасными препаратами можно рассматривать тоцилизумаб, этанерцепт. Важный практический аспект имеют данные сопутствующей терапии. Так, для снижения риска отмены по НЯ следует минимизация доз ГК и возможность их отмены. Влияние метотрексата на различные виды осложнений различается, однако возрастающий риск инфекционного риска при использовании метотрексата при отсутствии его влияния на риск СНЯ (большинство из них инфекции), позволяет судить, что метотрексат повышает риск малозначимых инфекционных событий. Другим направлением практического применения полученных данных можно выделить группы риска пациентов по инфекционным НЯ для приоритетной вакцинации противопневмококковыми и противогриппозными вакцинами. Таким образом, расширение сопутствующей терапии метотрексатом можно рассматривать как средство минимизации отмены таргетных препаратов вследствие НЯ.

Ввиду того, что отмена таргетного препарата из-за недостаточной эффективности происходит в 1,3 раза чаще, чем из-за НЯ [125], соответственно, можно полагать, что у пациентов с расчетным риском отмены из-за НЯ превосходящим 1,3, прекращение лечения из-за НЯ будет более вероятным, чем из-за недостаточной эффективности. У таких пациентов представляется разумным выбирать препарат с наименьшим риском отмены из-за НЯ.

В дальнейшем возможны совершенствование модели расчета риска, валидизация полученных алгоритмов на пациентах, разработка модели при других ревматологических заболеваниях, а также выявление дифференцированных рисков с назначением различных препаратов.



## ВЫВОДЫ

1. Частота нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом на 100 пациенто-лет составила 37,46, серьезных нежелательных явлений — 1,12, инфекционных осложнений — 14,5 и отмены препарата вследствие нежелательных явлений — 6,1. Наиболее частыми побочными явлениями в изучаемой когорте пациентов были болезни органов дыхания (32%), костно-мышечной системы, соединительной ткани (12,7%) и органов пищеварения (10%).

2. Наиболее частое развитие инфекционных осложнений наблюдалось при использовании ритуксимаба (ОР 1,82; 95% ДИ 1,26–2,64) и адалимумаба (ОР 1,14; 95% ДИ 0,81–1,59), а наименьший риск инфекционных нежелательных явлений был выявлен у цертолизумаба пэгола (ОР 0,75; 95% ДИ 0,32–1,76) и тоцилизумаба (ОР 0,73; 95% ДИ 0,48–1,09). Вероятность отмены терапии по нежелательным явлениям была выше у инфликсимаба (ОР 6,57; 95% ДИ 3,69–11,7) — чаще всего ввиду развития инфекционных осложнений, и цертолизумаба пэгола (ОР 2,61; 95% ДИ 1,23–5,56) — в связи с развитием инфузионных реакций и инфекционных осложнений.

3. Предикторами инфекционных нежелательных явлений были: увеличение дозы метотрексата, глюкокортикоидов, наличие ревматоидных узелков, статус курения, наличие ревматоидных узелков и возраст пациента. Увеличение дозы метотрексата на каждый 1 мг способствует возрастанию риска инфекционных нежелательных явлений на 3,5%. Увеличение дозы приема глюкокортикоидов на каждый 1 мг увеличивает риск возникновения инфекций на 8,7%. Риск возникновения инфекционных нежелательных явлений увеличивается на 1,4% с каждым годом жизни.

4. Среди серьезных нежелательных явлений наиболее часто выявлялась внебольничная пневмония (33,3%). У курильщиков ОР любого

серьезного нежелательного явления в 3,6 раза выше в сравнении с никогда не курящими. Прием глюкокортикоидов дозозависимо увеличивает риск серьезного нежелательного явления: каждый принимаемый миллиграмм глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон) ассоциируется с увеличением риска серьезного нежелательного явления на 16%.

5. Независимыми факторами риска отмены генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов вследствие нежелательных явлений являются: наличие ревматоидных узелков ( $p < 0,001$ ), увеличение дозы глюкокортикоидов ( $p < 0,001$ ) и уменьшение дозы метотрексата ( $p = 0,009$ ). Увеличение дозы приема глюкокортикоидов на каждый 1 мг увеличивает риск отмены терапии на 8,7%. Уменьшение приема метотрексата на каждый 1 мг увеличивает риск отмены ГИБП на 3%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уменьшения риска развития инфекционных, СНЯ, а также отмены таргетной терапии из-за НЯ у пациентов с РА целесообразно стремиться к уменьшению дозы или отмене ГК.

2. Ввиду увеличения риска малых инфекционных заболеваний при приеме метотрексата, с целью их раннего выявления и лечения рекомендуется своевременный динамический осмотр данной когорты пациентов. Особого наблюдения требуют пациенты старшей возрастной категории ввиду увеличения вероятности возникновения инфекционных НЯ.

3. С целью уменьшения риска развития СНЯ целесообразно отказаться от курения.

4. Пациенты, получающие ГИБП и тсБПВП, нуждаются в тщательном мониторинге не реже 1 раза в 3–6 мес для своевременного выявления возможных НЯ.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БПВП — базисные противовоспалительные препараты
- ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
- ГК — глюкокортикоиды
- ДИ — доверительный интервал
- ЗНО — злокачественные новообразования
- ИЛ-6 — интерлейкин 6
- ИНЯ — инфекционные нежелательные явления
- иФНО- $\alpha$  — ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$
- НЯ — нежелательные явления
- ОГК — органы грудной клетки
- ОИМ — острый инфаркт миокарда
- ОР — относительный риск
- ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
- ОШ — отношение шансов
- РА — ревматоидный артрит
- РКИ – рандомизированные клинические исследования
- РФ — ревматоидный фактор
- СНЯ — серьезные нежелательные явления
- СРБ — С-реактивный белок
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- тсБПВП — таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты
- ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белов, Б. С. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens / Б. С. Белов, Г. М. Тарасова, Д. В. Буханова // Современная ревматология. — 2019. — 13. — № 3. — С. 102-108.
2. Насонов, Е. Л. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 5. — № 2. С. 163-169.
3. Насонов, Е. Л. Международные и российские рекомендации по лечению ревматических заболеваний. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» / Е. Л. Насонов [и др.]. — Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 5. — С. 477-494.
4. Оценка клинических данных по безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности. Руководство. — М., 2009.
5. Сигидин, Я. А. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. — 3-е изд., доп. — М. : Практическая медицина, 2015. — С. 28.
6. ГОСТ Р 1.0 – 2004 — Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии оценка клинических данных по безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности. — Издание официальное. — М., 2009.
7. Aaltonen, K. J. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy / K. J. Aaltonen [et al.] // The Journal of rheumatology. — 2015. — Vol. 42. — P. 372-378.
8. Aaltonen, K. J. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis

/ K. J. Aaltonen [et al.] // Public Library of Science one. — 2012. — Vol. 7. — No 1. — P. e30275.

9. Alfonso-Cristancho, R. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis / R. Alfonso-Cristancho [et al.] // Clinical rheumatology. — 2017. — Vol. 36. — No 1. — P. 25-34.

10. Allaart, C. F. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study / C. F. Allaart, F. C. Breedveld, B. A. C. Dijkmans // The Journal of rheumatology. — 2007. — Vol. 80. — P. 25-33.

11. Anderson, R. J. Primer on the Rheumatic Diseases / R. J. Anderson. Ed. J. H. Klippel. 11th ed. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation, 1997. — P. 161-167.

12. Askling, J. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register / J. Askling [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2009. — Vol. 68. — No 5. — P. 648-653.

13. Askling, J. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists / J. Askling [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2007. — Vol. 66. — P. 1339-1344.

14. Balint, G. P. Felty's syndrome / G. P. Balint, P. V. Balint // Best Practice and Research Clinical Rheumatology. — 2004. — Vol. 18. — No 5. — P. 631-645.

15. Bechman, K. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis / K. Bechman [et al.] // Rheumatology. — 2019. — Vol. 58. — No 10. — P. 1755-1766.

16. Bennett, A. N. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure / A. N. Bennett [et al.] // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44. — No 8. — P. 1026-1031.

17. Breedveld, F. C. Phagocytosis and intracellular killing by polymorphonuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and Felty's

syndrome / F. C Breedveld [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. 1985. — Vol. 28. — No 4. — P. 395-404.

18. Breedveld, F. C. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment / F. C. Breedveld [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2006. — Vol. 54. — No 1. — P. 26-37.

19. Buch, M. H. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis / M. H. Buch [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 6. — P. 909-920.

20. Cabral, V. P. Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies / V. P. Cabral [et al.] // *Revista brasileira de reumatologia*. — 2016. — Vol. 56. — No 6. — P. 543-550.

21. Cañete, J. D. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis / J. D. Cañete, M. V Hernández, R. Sanmartí // *Expert Opinion on Biological Therapy* 2017. — Vol. 17. — No 9. — P. 1089-1103.

22. Canhao, H. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis / H. Canhao [et al.] // *Rheumatology*. — 2012. — Vol. 51. — No 11. — P. 2020-2026.

23. Carrara, G. Risk of hospitalisation for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the RECORD linkage On Rheumatic Disease study of the Italian Society for Rheumatology / G. Carrara [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology* 2019. — Vol. 37. — No 1. — P. 60-66.

24. Castagné, B. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis / B. Castagné [et al.] // *Public Library of Science one* 2019. — Vol. 14. — No 8. — P. e0220178.

25. Cecconi, M. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs-Data From the

Brazilian Registry for Biologics Monitoring / M. Cecconi [et al.] // Journal of Clinical Rheumatology. — 2020. — Vol. 26. — No 2. — P. 73-78.

26. Charles-Schoeman, C. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs / C. Charles-Schoeman [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2016. — Vol. 75. — No 7. — P. 1293-1301.

27. Chiu, Y. M. Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan / Y. M. Chiu [et al.] // International journal of rheumatic diseases. — 2014. — Vol. 17. — No 3. — P. 9-19.

28. Clavel, G. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatoid arthritis treatments / G. Clavel [et al.] // Joint Bone Spine 2017. — Vol. 84. — No 6. — P. 671-675.

29. Clifford, D. B. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis / D. B. Clifford [et al.] // Archives of neurology. — 2011. — Vol. 68. — P. 1156-1164.

30. Clinical trials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of MLTA3698A in combination with a disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) compared with adalimumab in combination with DMARD in patients with active rheumatoid arthritis. 2011.

31. Clinical trials.gov. Double blind, placebo-controlled, study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of AIN457 in rheumatoid arthritis patients. 2010.

32. Clinical trials.gov. Phase II study evaluating the safety, tolerability and pharmacokinetics of GSK 315234 in patients with rheumatoid arthritis. 2011.

33. Cobo-Ibáñez, T. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0 / T. Cobo-Ibáñez [et al.] // Rheumatology international. — 2014. — Vol. 34. — No 7. — P. 953-961.



34. Costello, R. Impact of Adverse Events Associated With Medications in the Treatment and Prevention of Rheumatoid Arthritis / R. Costello, T. David, M. Jani // *Clinical Therapeutics*. — 2019. — Vol. 41. — No 7. — P. 1376-1396.
35. Cugno, M. Potential effect of anti-tumour necrosis factor-alpha treatment on reducing the cardiovascular risk related to rheumatoid arthritis / M. Cugno [et al.] // *Current vascular pharmacology*. — 2010. — Vol. 8. — P. 285-292.
36. Curtis, J. R. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents / J. R. Curtis [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 8. — P. 1401-6.
37. Curtis, J. R. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis / J. R. Curtis [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 10. — P. 1843-1847.
38. Curtis, J. R. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis / J. R. Curtis [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken)*. — 2014. — Vol. 66. — No 7. — P. 990–997.
39. Dixon, W. G. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses / W. G. Dixon, S. Suissa, M. Hudson // *Arthritis research and therapy*. — 2011. — Vol. 13. — No 4. — P. R139.
40. Dixon, W. G. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies / W. G. Dixon [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2007. — Vol. 56. — No 9. — P. 2896-2904.
41. Donahue K. E. Drug therapy for rheumatoid arthritis in adults: an update / K. E. Donahue [et al.] // *AHRQ Comparative Effectiveness Review*. — 2012. — Vol. 12.

42. Feldmann, M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis / M. Feldmann, F. M. Brennan, R. N. Maini // *Annual review of immunology*. — 1996. — Vol. 14. — P. 397-440.
43. Fleischmann, R. // Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis / R. Fleischmann [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2012. — Vol. 367. — No 6. — P. 495-507.
44. Gabriel, S. E. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis / S. E. Gabriel // *The American journal of medicine*. — 2008. — Vol. 121. — No 10. — P. S9-14.
45. Galloway, J. B. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly / J. B. Galloway [et al.] // *Rheumatology*. 2011. — Vol. 50. — No 1. — P. 124-131.
46. Garces, S. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis / S. Garces [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 72. — P. 1947-1955.
47. García-Doval, I. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists / I. García-Doval [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 10. — P. 1751-1755.
48. Generali, E. Comparison of the risks of hospitalisation for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab and etanercept / E. Generali [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018. — Vol. 36. — No 2. — P. 310-313.
49. Godot, S. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: Data from the Autoimmunity and Rituximab Registry / S. Godot [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2013. — Vol. 65. — No 11. — P. 1874-1879.

50. Gomez-Reino, J. J. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0 / J. J. Gomez-Reino [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No 3. — P. 382-385.

51. Gottenberg, J. E. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry / J. E. Gottenberg [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — No 9. — P. 2625-2632.

52. Gottenberg, J. E. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study / J. E. Gottenberg [et al.] // *British medical journal*. — 2019. — Vol. 364. — P. 167.

53. Gout, T. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review / T. Gout, A. J. Ostör, M. K. Nisar // *Clinical rheumatology*. — 2011. — Vol. 30. — No 11. — P. 1471-1474.

54. Greenberg, J. D. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis / J. D. Greenberg [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 4. — P. 576-582.

55. Gron, K. L. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden / K. L. Gron [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2019. — Vol. 78. — No 3. — P. 320-327.

56. Grøn, K. L. Overall infection risk in rheumatoid arthritis during treatment with abatacept, rituximab and tocilizumab; an observational cohort study / K. L. Grøn [et al.] // *Rheumatology*. — 2020. — Vol. 59. — No 8. — P. 1949-1956.

57. Gualtierotti, R. Prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: the beneficial effect of IL-6 receptor blockade / R. Gualtierotti [et al.] //

Clinical and experimental rheumatology. — 2016. — Vol. 34. — No 3. — P. 451-458.

58. Hansen, R. A. Serious adverse events with infliximab: Analysis of spontaneously reported adverse events / R.A. Hansen [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2007. — Vol. 5. — No 6. — P. 729-735.

59. Harrold, L. R. Risk of infection associated with subsequent biologic agent use after rituximab: results from a National Rheumatoid Arthritis Patient registry / L. R. Harrold [et al.] // Arthritis care and research (Hoboken). — 2016. — Vol. 68. — No 12. — P. 1888-1893.

60. Harrold, L. R. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor / L. R. Harrold [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2015. — Vol. 74. — No 2. — P. 430-436.

61. Hernández, M. V. Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists / M. V. Hernández, M. Meineri, R. Sanmartí // Reumatología clínica. — 2013. — No 1. — Vol. 9. — P. 53-61.

62. Hetland, M. L. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry / M. L. Hetland [et al.] // Arthritis and Rheumatism. — 2010. — Vol. 62. — No 1. — P. 22-32.

63. Hudson M. Comparative safety of biologic versus conventional synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis with COPD: a real-world population study / M. Hudson [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2020. — Vol. 59. — No 4. — P. 820-827.

64. Hyrich, K. L. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / K. L. Hyrich [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2006. — Vol. 45. — No 12. — P. 1558-1565.

65. Iwanaga, N. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study / N. Iwanaga [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 20. — No 3. — P. 346-352.

66. Jain, A. Harms of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatic diseases: A focused Systematic Review of the Literature / A. Jain, J. A. Singh // *Immunotherapy*. — 2013. — Vol. 5. — No 3. — P. 265-299.

67. Jani, M. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? / M. Jani, A. Barton, K. Hyrich // *Current Opinion in Rheumatology*. — Vol. 31. — No 3. — P. 285-292.

68. Jobanputra, P. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years / P. Jobanputra [et al.] // *BMJ Open* 2012. — Vol. 2. — No 6. — P. e001395.

69. Johnston, S. S. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis / S. S. Johnston [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2013. — Vol. 43. — No 1. — P. 39-47.

70. Joseph, R. M. Risks of smoking and benefits of smoking cessation on hospitalisations for cardiovascular events and respiratory infection in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study using the Clinical Practice Research Datalink / R. M. Joseph [et al.] // *Rheumatic and musculoskeletal diseases open*. — 2017. — Vol. 3. — No 2. — P. e000506.

71. Kessler, R. C. The effects of rheumatoid arthritis on labor force participation, work performance, and healthcare costs in two workplace samples / R. C. Kessler [et al.] // *Journal of occupational and environmental medicine*. — 2008. — Vol. 50. — No 1. — P. 88-98

72. Keystone, E. C. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data

from the REFLEX study / E. C. Keystone [et al.] // The Journal of rheumatology. — 2012. — Vol. 39. — No 12. — P. 2238-2246.

73. Kim, G. W. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future / G. W. Kim [et al.] // Archives of pharmacal research. — 2015. — Vol. 38. — No 5. — P. 575-584.

74. Kunwar, S. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Kunwar, C.E. Collins, F. Constantinescu // Clinical Rheumatology. — 2018. — Vol. 37. — No 10. — P. 2611-2620.

75. de La Forest Divonne, M. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers / M. de La Forest Divonne, J. E. Gottenberg, C. Salliot // Joint Bone Spine. — 2017. — Vol. 84. — No 2. — P. 133-140.

76. Lampropoulos, C. E. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study / C. E. Lampropoulos [et al.] // Clinical and experimental rheumatology. — 2015. — Vol. 33. — No 2. — P. 216-224.

77. Leon, L. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice / L. Leon [et al.] // Clinical and experimental rheumatology. — 2018. — Vol. 36. — No 1. — P. 29-35.

78. Li, N. Real-world Effectiveness of Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After Etanercept Discontinuation in the United Kingdom, France, and Germany / N. Li [et al.] // Clinical therapeutics. — 2017. — Vol. 39. — No 8. — P. 1618-1627.

79. Lichtenstein, L. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review / L. Lichtenstein [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. — 2015. — Vol. 9. — No 9. — P. 806-815.

80. Listing, J. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment / J. Listing, K. Gerhold, A. Zink // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 52. — No 1. — P. 5361.
81. Listing, J. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents / J. Listing [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 11. — P. 3403-3412.
82. Listing, J. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? / J. Listing [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — No 3. — P. 667-677.
83. Machado M. A. Á. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study / M. A. Á. Machado [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2018. — Vol. 20. — No 1. — P. 60.
84. Mancarella, L. Good clinical response, remission and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-a blockers: the GISEA study / L. Mancarella [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2007. — Vol. 34. — No 8. — P. 1670-1973.
85. Mariette, X. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry / X. Mariette [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 2. — P. 400-408.
86. Markenson, J. A. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry / J. A. Markenson [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — No 7. — P. 1273-1281.
87. McDonald, J. R. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis / J. R. McDonald [et al.] // *Clinical infectious diseases*. — 2009. — Vol. 48. — No 10. — P. 1364-1371.
88. Michaud, T. L. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials / T. L. Michaud [et al.] // *The American journal of medicine*. — 2014. — Vol. 127. — No 12. — P. 1208-1232.

89. Molloy, E. S. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases / E. S. Molloy, L. H. Calabrese // *Arthritis and Rheumatism*. — 2009. — Vol. 60. — No 12. — P. 3761-3765.

90. Morgan, C. L. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data / C. L. Morgan [et al.] // *Rheumatology*. 2014. — Vol. 53. — No 1. — P. 186-194.

91. Neovius, M. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab / M. Neovius [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 2. — P. 354-360.

92. NICE Rheumatoid Arthritis Consultation Document 2006. [site]. — URL: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) (дата обращения: 2006).

93. Nikas, S. N. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study / S. N. Nikas [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2006. — Vol. 65. — No 2. — P. 257-260.

94. Padovan, M. Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection / M. Padovan [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken)*. — 2016. — Vol. 68. — No 6. — P. 738-743.

95. Pappas, D. A. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs / D. A. Pappas [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken)*. 2015. — Vol. 67. — No 12. — P. 1671-1678.

96. Quartuccio, L. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data / L. Quartuccio [et al.] // *Journal of Advanced Research*. — 2019. — Vol. 15. — P. 87-93.

97. Ramiro, S. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR



recommendations for management of rheumatoid arthritis / S. Ramiro [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 6. — P. 1101-1136.

98. Rao, V. U. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy / V. U. Rao [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2015. — Vol. 67. — No 2. — P. 372-380.

99. Rempenault, C. Risk of Diverticulitis and Gastrointestinal Perforation in Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab Compared to Rituximab or Abatacept / C. Rempenault [et al.] // *Rheumatology (Oxford)* 2022. — Vol. 61. — No 3. — P. 953-962.

100. Richter, A. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis / A. Richter [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 9. — P. 1667-1673.

101. Ridker, P. M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P. M. Ridker // *Circulation research*. — 2016. — Vol. 118. — No 1. — P. 145-156.

102. Sakai, R. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry / R. Sakai [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2015. — Vol. 17. — No 1. — P. 74.

103. Salmon, J. H. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry / J. H. Salmon [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 6. — P. 1108-1113.

104. Salmon, J. H. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data / J. H. Salmon [et al.] // *Rheumatology*. — 2018. — Vol. 57. — No 1. — P. 134-139.

105. Salmon-Ceron, D. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective

French RATIO registry / D. Salmon-Ceron [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 4. — P. 616-623.

106. Scheinfeldt, N. Adalimumab: a review of side effects / N. Scheinfeldt // *Expert opinion on drug safety*. — 2005. — Vol. 4. — No 4. — P. 637-641.

107. Schiff, M. H. Safety analysis of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis / M. H. Schiff [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2006. — Vol. 65. — No 7. — P. 889-894.

108. Schiff, M. H. Integrated safety in tocilizumab clinical trials / M. H. Schiff [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2011. — Vol. 13. — No 5. — P. R141.

109. Schiff, M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate / M. Schiff [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2008. — Vol. 67. — No 8. — P. 1096-1103.

110. Scirè, C. A. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database // C. A. Scirè [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. 2013. — Vol. 31. — No 6. — P. 857-863.

111. Scott, L. J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis / L. J. Scott // *Drugs*. — 2017. — Vol. 77. — No 17. — P. 1865-1879.

112. Serhal, L. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis / L. Serhal, C, J. Edwards // *Expert Review of Clinical Immunology*. — 2019. — Vol. 15. — No 1. — P. 13-25.

113. Simon, T. A. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study / T. A. Simon [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2019. — Vol. 21. — No 1. — P. 228.

114. Simon, T. A. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment / T. A. Simon [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2010. — Vol. 12. — No 2. — P. R67.
115. Singh, J. A. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / J. A. Singh [et al.] // *Lancet*. — 2015. 18. — Vol. 386 9990. — P. 258-65.
116. Singh, J. A. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / J. A. Singh [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2016. — Vol. 68. — No 1. — P. 1-26.
117. Singh, J. A. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview / J. A. Singh [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2011. — Vol. 2011. — No 2. — P. CD008794.
118. Skurkovich, B. Autoimmune diseases are connected with disturbances in cytokine synthesis, and therapy with IFN-gamma blockers is their main pathogenetic treatment / B. Skurkovich, S. Skurkovich // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2007. — Vol. 1109. — P. 167-177.
119. Skurkovich, S. V. Immunosuppressive Effect of an Anti-interferon Serum / S.V. Skurkovich [et al.] // *Nature*. — 1974. — Vol. 247. — No 5442. — P. 551–552.
120. Smitten, A. L. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis / A. L. Smitten [et al.] // *The journal of rheumatology*. — 2008. — Vol. 35. — No 3. — P. 387-393.
121. Smolen, J. S. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J. S. Smolen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 1. — P. 3-15.
122. Sokka, T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update / T. Sokka, B. Abelson, T. Pincus // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2008. — Vol. 26. — No 5. — P. 35-61.

123. Solomon, D. H. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / D. H. Solomon [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2006. — No 65. — No 12. — P. 1608-1612.

124. Solomon, D. H. Drug safety analyses in a rheumatoid arthritis registry: application of different approaches regarding timing of exposure and confounder measurement / D. H. Solomon [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2017. — Vol. 19. — No 1. — P. 130.

125. Souto, A. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases / A. Souto, J. R. Maneiro, J. J. Gómez-Reino // *Rheumatology*. — 2016. — Vol. 55. — No 3. — P. 523-534.

126. Strand, V. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials / V. Strand [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2015. — Vol. 17. — P. 362.

127. Strangfeld, A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents / A. Strangfeld [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2009. — Vol. 301. — No 7. — P. 737-744.

128. Tarp, S. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis / S. Tarp [et al.] // *Rheumatology*. — 2017. — Vol. 56. — No 3. — P. 417-425.

129. Tavakolpour, S. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients / S. Tavakolpour [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2019. — Vol. 38. — No 11. — P. 2977-2994.

130. Tubach, F. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry / F. Tubach [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2009. — Vol. 60. — No 7. — P. 1884-1894.

131. van Den Hoek, J. Trend in and predictors for cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over a period of 15 years: a prospective cohort study / J. van Den Hoek [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2016. — Vol. 34. — No 5. — P. 813-819.

132. van Vollenhoven, R. F. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial program with a focus on adverse events of interest in RA patients / R. F. van Vollenhoven [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 72. — No 9. — P. 1496-1502.

133. Wadström, H. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice : A Nationwide Cohort Study From Sweden / H. Wadström, T. Frisell, J. Askling // *Journal of the American Medical Association internal medicine*. — 2017. — Vol. 177. — No 11. — P. 1605-1612.

134. Wasson, N. J. Serious skin & soft tissue infections in rheumatoid arthritis patients taking anti-tumor necrosis factor alpha drugs: a nested case-control study / N. J. Wasson [et al.] // *BMC infectious diseases*. — 2013. — Vol. 13. — P. 533.

135. Winthrop, K. L. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: analysis from the SUNSTONE registry / K. L. Winthrop [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken)*. — 2018. — Vol. 71. — No 8. — P. 993-1003.

136. Wolfe, F. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18572 patients / F. Wolfe, K. Michaud // *Arthritis and rheumatism*. — 2004. — Vol. 50. — No 6. — P. 1740-1751.

137. Woodrick, R. Anti-Interleukin-6 Therapy in Rheumatoid Arthritis / R. Woodrick, E. M. Ruderman. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. — 2010. — Vol. 68. — No 3. — P. 211-217.

138. Yun, H. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare / H. Yun [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2016. — Vol. 68. — No 1. — P. 56-66.

139. Zhang, J. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis / J. Zhang [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 10. — P. 1813-1818.